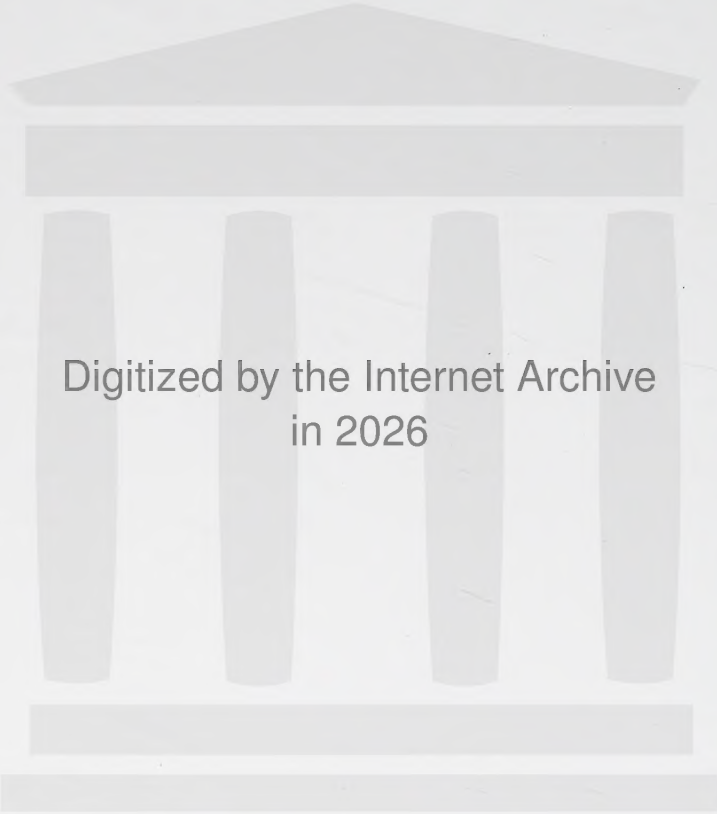


K. W. Brüning

Mainx 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554426_0047

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik
der Johannes Gutenberg Universität Mainz

KARZINOIDE UND KARZINOIDSYNDROM

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Karl - Wilhelm Brüning
aus Gummersbach

Mainz 1974

Fachbereichsdekan: Professor Dr. H. Langendorf

Referent: Professor Dr. H. Brünner

Korreferent: Professor Dr. F. Kümmerle



Adresse:

Karl-Wilhelm Brüning
5270 Gummersbach 1
Weststraße 68

INHALT

	Seite
A. GESCHICHTLICHER ABRISS	4
1. Karzinoid und Karzinoidsyndrom (Entdeckung, Ursprung, Entstehung, Funktion, Nomenklatur, Definition)	4
2. Serotonin (Entdeckung, Vorkommen, Biochemie, physiolo- gische und pharmakologische Wirkung)	7
B. SPEZIELLER TEIL	11
1. Ätiologie	11
2. Vorkommen	11
a. Häufigkeit	11
b. Lokalisation	13
c. Altersverteilung	15
d. Geschlechtsverteilung	16
3. Klinik (Symptomatologie und Diagnose)	17
a. Geschwülste ohne endokrine Wirksamkeit (Magen, Duodenum, Gallenblase + -gänge, Jejunum + Ileum, Meckel'sches Diverti- kel, Appendix, Caecum + Kolon, Rektum und Bronchus)	17
b. Geschwülste mit endokriner Wirksamkeit (typisches-, atypisches-, und falsches Karzinoidsyndrom)	21
4. Pathologische Anatomie	25
5. Labormedizin, Roentgen und andere diag- nostische Verfahren	26
a. Labormedizin	26
b. Roentgen	27
c. E K G	28
6. Komplikationen und Begleiterkrankungen	28
7. Therapie	29
a. chirurgisch	29
b. pharmakologisch	31
8. Prognose (Benignität, Malignität, Metastasierung, Überlebenszeit)	31

	Seite
C. EIGENE ERGEBNISSE	34
1. Patienten mit einer Karzinoidgeschwulst ohne Metastasen	34
a. Appendixkarzinoide	34
b. Dünndarmkarzinoide	41
c. Rektumkarzinoid	43
d. Bronchuskarzinoid	44
2. Patienten mit einer Karzinoidgeschwulst mit Metastasen (alles Dünndarmkarzinoide)	46
D. DISKUSSION DER EIGENEN KLINISCHEN ERGEBNISSE (Häufigkeit, Lokalisation, Altersstufen, Geschlechtsverteilung, prognostische Gesichtspunkte, Symptomatologie, Diagnose, Komplikationen, Begleiterkrankungen, Therapie und Prognose)	52
E. ZUSAMMENFASSUNG	68
F. LITERATURVERZEICHNIS	70

A. GESCHICHTLICHER ABRISSE

1. Karzinoid und Karzinoidsyndrom

Die Geschwülste, die wir heute als Karzinoide bezeichnen, wurden zum erstenmal im 19. Jahrhundert beobachtet und auch schon genauer beschrieben. Es war der Pathologe LANGHANS, der 1867 von einer eigentümlichen, kleinen Geschwulst im Dünndarm berichtete, die er als Zufallsbefund bei einer Autopsie entdeckt hatte (104).

Im Jahre 1888 beobachtete LUBARSCH bei zwei Sektionen kleine Tumoren, die durch ihre gelbliche Schnittfläche auffielen (117). Den Begriff "Karzinoid" gebrauchte zum erstenmal im Jahre 1907 der Pathologe OBERNDORFER (140, 141).

Während aber OBERNDORFER unter Karzinoiden noch Geschwülste verstand, die nur streng lokalisiert auftraten, berichtete BEGER 1882 von einer Appendixgeschwulst, die weit in ihre Umgebung infiltriert war (7), bei der es sich aber wahrscheinlich auch schon um ein Karzinoid handelte.

Auch RANSOM beschrieb 1890 eine ähnlich infiltrierend wachsende, kleine Geschwulst im Ileum, bei der er sogar Metastasen in der Leber entdeckt hatte (155).

Im Jahre 1929 gelang es dann auch OBERNDORFER selbst, fünf metastasierende Karzinoide autopsisch sicher zu diagnostizieren (142), nachdem in der Zwischenzeit M. B. SCHMIDT (172) und GÜBITZ (69) das gleiche Phänomen beobachtet hatten.

Im Jahre 1888 bereits hatte LUBARSCH gewisse räumliche Beziehungen zwischen Lieberkühn'schen Krypten und den kleinen Geschwülsten beobachtet (117).

Die Anwendung histochemischer Methoden führte 1897 beim Hund zur Darstellung von in die Lieberkühn'schen Krypten eingelagerten Zellen, die an ihrer Basis fein granuliert waren und sich nach Chromatfixation dunkelgelb färbten. Dies war ein Verdienst von KULTSCHITZKY (102). 1905 gelang es J.E.SCHMIDT ebenfalls, diese Zellen an menschlichen Darmpräparaten zu beobachten (171). Auch SCHMIDT machte auf die Chromaffinität aufmerksam und bezeichnete die gefundenen Zellen als "gelbe

Zellen".

Später sollte sich zeigen, daß die Chromaffinität nicht die einzige histochemische Eigenschaft dieser Zellen war. Der Reihe nach wurden entdeckt: Argentaffinität (65, 121), Diazotierbarkeit der Granula (71) und Eigenfluoreszenz nach Formolfixation (41). Auf Grund dieser Vielzahl von Eigenschaften scheint es vielleicht besser, einfach von "basalgekörnten Zellen" zu sprechen (26). Damit schien ein Zusammenhang zwischen "basalgekörnten Zellen", die beim Menschen im gesamten Magen-Darm-Kanal, im Ductus choledochus, in der Gallenblase und im Ductus pancreaticus festgestellt worden waren (26, 31, 81, 87), und den Karzinoiden sichergestellt zu sein.

Im Hinblick auf die Entstehung von Karzinoiden und deren Wachstum sind zwei Beobachtungen von großer Wichtigkeit. 1924 berichtete MASSON von Untersuchungen, bei denen er unter bestimmten pathologischen Bedingungen in der Appendix am Grunde der Lieberkühn'schen Krypten Ausknospungen und Isolierungen kleiner Zellhaufen beobachtete, denen eine amitotische Wucherung ungranulierter Zellen vorausgegangen war (122). MASSON sprach von "Bourgeonnement" und hielt es für möglich, daß aus diesen Zellknospungen die Entwicklung einer Geschwulst möglich sei.

1931 beschrieb FEYRTER typische Karzinoide (52), die weder Chrom- noch Argentaffinität aufwiesen. Gleichzeitig entdeckte er besondere, von der Lichtung abgerückte, manchmal feingranulierte, auffallend helle Zellen und von diesen ausgehende knospenartige Zellhaufen. FEYRTER sprach von "Endophytie" und sah darin den Ausgangspunkt seiner weder chrom- noch argentaffinen Karzinoide.

Durch diese von FEYRTER gemachte Entdeckung wurden die Beobachtungen von MASSON zur Karzinoidentstehung bestätigt und ein neuer Begriff eingeführt, nämlich die "hellen Zellen". Zu diesem System der "hellen Zellen" müssen auch die "basalgekörnten Zellen" gerechnet werden, die zwar bisweilen, jedoch nicht obligat chrom- und argentaffin sind (92).

CIACCIO kam im Jahre 1907 auf den Gedanken, besonders wegen

der Granulationen, daß die Zellen einen bestimmten Wirkstoff produzieren könnten (25). Er nahm eine Adrenalinproduktion in das Darmlumen an. Im Jahre 1914 waren es MASSON und GOSSET, die zum erstenmal die Gesamtheit der "basalgekörn-ten Zellen" als eine endokrine Drüse auffaßten (65, 121).

Aber welcher Stoff wurde nun wirklich produziert ?

1937 gelang es FEYRTER und UNNA einen Stoff aus einem Appendixkarzinoid zu isolieren, dessen pressorische Wirksamkeit sie an einer dekaptierten Katze nachwiesen (58) und der sehr an das Adrenalin erinnerte. 1941 und 1952 erreichte SELBERG jedoch mit Ileumkarzinoidextrakten einen depressorischen Effekt (176, 177).

Alle diese Untersuchungen sprachen auf jeden Fall für einen gefäßaktiven Stoff, wenn man auch zu einer genaueren Beschreibung des Wirkmittels im Moment noch nicht fähig war.

Gleichzeitig liefen jedoch pharmakologische Forschungen, die 1948 zur Isolierung von Serotonin durch RAPPORT, GREEN und PAGE führten (157, 157). Der direkte Nachweis von Serotonin in den Karzinoiden gelang 1953 dem Pharmakologen LEMBECK(108).

Nachdem zu Anfang der Karzinoidforschung nur die mehr oder weniger zufällige Entdeckung der Geschwülste stand, begann man nun, nach Kenntnis der endokrinen Funktion der "basalgekörn-ten Zellen", gewisse hormonell begründbare Krankheitsbilder zu suchen und zu beschreiben.

Die Beobachtung eines typischen Flushanfalls mit paroxysmaler Hautverfärbung, Durchfällen und Atemstörungen geht auf CASSIDY im Jahre 1931 und 1934 zurück (21, 22, 23).

In den nun folgenden Jahren wurde immer wieder von ähnlichen Bildern berichtet, MILLMAN 1935 (131), DOCKERTY + ASHBURN 1943 (35), CURRENS, KINNEY + WHITE 1943 (36) und BIÖRK, AXEN + THORSON 1952 (8).

Wie man sieht, liegen alle diese Veröffentlichungen vor der eigentlichen Entdeckung von Serotonin, und erst ISLER und HEDINGER 1953 (74), sowie THORSON, BIÖRK, BJÖRKMANN und

WALDENSTRÖM 1954 (199) haben feste Beziehungen zwischen Karzinoidtumor, Wirkstoff und Fernwirkungen dargelegt. Seit dieser Zeit steht neben dem Begriff "Karzinoid" (1907 von OBERNDORFER geprägt) der Terminus "Karzinoidsyndrom".

Betrachtet man die etwa hundertjährige Geschichte des Karzinoids zusammenfassend, so kann man heute zu folgender Definition gelangen: Das Karzinoid ist eine echte epitheliale Geschwulst, ausgehend von den sogenannten "basalgekörnten Zellen", mit relativ langsamer Wachstumstendenz, aber der Fähigkeit, infiltrierend zu wachsen und Metastasen zu setzen. Seine Besonderheit ist die endokrine Wirksamkeit, das heißt die Produktion von Serotonin, die dazu führt, daß ein Karzinoid, besonders wenn es metastasiert ist, zu speziellen Krankheitserscheinungen führen kann, die unter dem Oberbegriff Karzinoidsyndrom zusammengefaßt werden.

2. Serotonin

Schon verhältnismäßig früh wurde eine vasokonstriktorische Substanz im Blut entdeckt (1868 von LUDWIG und SCHMITZ), die erst bei der Gerinnung erscheint (92).

Die Reindarstellung dieses Stoffes gelang erst 1948 RAPPORT, GREEN und PAGE (157, 158). Kurz darauf erkannte RAPPORT, daß die pharmakologisch wirksame Substanz dieses Stoffes das 5-Hydroxytryptamin ist (156). RAND und REID bewiesen 1951, daß das Serotonin aus den Thrombocyten stammt (154).

Daneben forschte der Pharmakologe ERSPAMER nach der Isolierung des Stoffes, der für die histochemischen Eigenschaften des enterochromaffinen Zellsystems der Vertebraten und Aszidien verantwortlich war (42-49). 1940 gelang es dann auch, diese Substanz näher zu beschreiben. Sie wurde damals Enteramin genannt (43-45). 1952 erkannte ERSPAMER selbst, daß Enteramin mit Serotonin identisch war (48).

Heute weiß man, daß Serotonin in der Natur weit verbreitet ist. Eine der wichtigsten Quellen ist das enterochromaffine System von Säugetieren, Vögeln, Reptilien, Fischen u.a. (47).

Beim Menschen findet man Serotonin also hauptsächlich im Magen-Darm-Trakt. Aber auch im Gehirn befindet sich eine größere Menge dieses Stoffes (109). Die höchsten Konzentrationen enthalten die Karzinoide des Darmtraktes (92). Hauptbildungs-ort für Serotonin im menschlichen Körper sind die enterochromaffinen Zellen des Darmes. Hier wird das mit der Nahrung zugeführte Tryptophan zunächst in Position C5 hydroxyliert. Das so entstandene 5-Hydroxytryptophan ist die unmittelbare Vorstufe von Serotonin. Es bedarf nur noch einer Pyridoxal-5-Phosphat abhängigen Decarboxylierung bis das 5-Hydroxytryptamin (= Serotonin) vorliegt (19).

Die Biosynthese des Serotonins ist aber nur ein Stoffwechselweg des Tryptophans. Der größte Teil wird zur Eiweißsynthese verbraucht, ein Teil führt nach Ringöffnung zur Nicotinsäure und deren Amid NAD (19).

Heute weiß man, daß unter normalen Bedingungen nur etwa 1 % des Nahrungstryptophans zur Serotoninsynthese verwandt wird (185). Ein großer Teil des gebildeten Serotonins wird im Organismus in unwirksamer Form durch Bindung an die Gewebe deponiert. Diese Depotform liegt zum Beispiel bei dem Serotonin in den Thrombocyten vor. Neben dieser Deponierung im Organismus ist der wichtigste physiologische Stoffwechselweg des Serotonins der enzymatische Abbau, der sich vorwiegend in der Leber, aber auch in Niere, Lunge und im Darm abspielt. Das notwendige Enzym ist die Monoaminoxydase (MAO), die Serotonin in 5-Hydroxyindolessigsäure überführt. Diese 5-Hydroxyindolessigsäure wird über die Nieren ausgeschieden, unter normalen Bedingungen 2-8 mg/24 Stunden (13, 39, 103, 119, 168, 203, 219). Desweiteren wird aus Serotonin das Melatonin gebildet, das auch beim Menschen zu einer Pigmentierung der Haut führt (112, 113).

Nach der Entdeckung und Isolierung von Serotonin begann man sofort, sich um die Erkennung der pharmakologischen Wirksamkeit und der physiologischen Funktion des Stoffes zu bemühen. Als sicher ist heute anzunehmen, daß Serotonin eine stark gefäßaktive Substanz darstellt. Sie wirkt sowohl pressorisch als auch depressorisch (144), wobei die Dosis und der Ausgangstonus der Gefäße von entscheidender Bedeutung sind (163).

Beim Menschen kommt es nach i.v.-Injektion von 0,25-0,5 mg sofort zum Blutdruckanstieg mit Normalisierung nach 10 Minuten (145, 191). Dazu treten subjektive Mißempfindungen.

Andere Autoren beobachteten bei Dosen bis 0,75 mg i.v.-depressorische Effekte, bei solchen über 0,75 mg depressorisch-pressorische Wirkungen und bei Dosen über 2 mg i.v. rein pressorische Wirkungen (12, 78). Immer kam es zu einer Tachykardie. Wenn man die Dosen betrachtet, bei denen ein Effekt auftritt, so ist es unwahrscheinlich, daß dem Serotonin unter physiologischen Bedingungen eine Rolle als Regulator des Gefäßtonus zukommt, denn die physiologisch auftretenden Mengen an Serotonin liegen sicherlich unter den oben angegebenen Dosen (92).

Ein wenig anders scheint dies bei der Rolle von Serotonin bei der Darmfunktion zu sein. Schon die Tatsache, daß Serotonin gerade in den enterochromaffinen Zellen des Darmes gebildet wird, läßt vermuten, daß der Wirkstoff hier im Darm auch unter physiologischen Dosen eine bestimmte Funktion erfüllen muß. Tatsächlich haben pharmakologische Untersuchungen gezeigt, daß besonders der Darm sehr empfindlich mit Tonuszunahme und Kontraktionen auf Serotonin reagiert (110, 144). Auch die Peristaltik wird beeinflusst (75). Höhere parenterale Verabreichungen von Serotonin führen zu starken Leibes-schmerzen (145, 191). Die Wirkung des Serotonins im Darm des Menschen läuft wahrscheinlich über die Freisetzung von Acetylcholin, also cholinerg (75).

Bei der Atmung kommt es durch pharmakologische Dosen beim Mensch zu Bronchuskontraktionen und Hyperpnoe (75, 78, 129, 145). Bei dieser asthmatischen Wirkung liegt wahrscheinlich ein unmittelbarer Effekt auf die Bronchusmuskulatur vor (3), andere Autoren schließen aber eine direkte Wirkung auf das Atemzentrum nicht aus (79).

Betrachtet man die Wirkung von Serotonin auf die Nieren, so stellt man fest, daß unter pharmakologischen Dosen unter bestimmten Bedingungen ein antidiuretischer Effekt auftritt, der nicht mit einer Blutdruckwirkung in Zusammenhang steht (78). Dies würde eine Neigung zur Flüssigkeitsretention bei

höheren Serotoninindosen bedeuten.

Der verhältnismäßig hohe Serotoningehalt der Thrombocyten ließ die Frage aufkommen, ob Serotonin eine besondere Rolle bei der Hämostase spiele. Bis heute ist diese These aber nicht bewiesen worden (170) und die Empfindlichkeit der Gefäße auf Serotonin ist sicherlich viel zu gering, als daß das beim Thrombocytenzerfall frei werdende Serotonin im Wundgebiet zu einer Vasokonstriktion führen könnte (92). Zwölf manisch-depressiv Kranke zeigten keine pathologischen Abweichungen in ihrem Gerinnungssystem, obwohl sie viele Tage täglich 1,5 mg Reserpin erhielten (Reserpin führt zur Entspeicherung der Thrombocyten von Serotonin) (84).

Eine größere Bedeutung besitzt Serotonin dagegen für das ZNS. Bei Versuchen, bei denen die 5-Hydroxyindolessigsäure als Maß für die Gewebsfreisetzung von Serotonin benutzt wurde, zeigte sich beim Menschen, daß bei starker Serotoninfreisetzung Erregungszustände auftraten, während es bei geringerer Freisetzung eher zur Beruhigung kam (17). Man ist heute zu der Auffassung gelangt, daß nervöse Funktionen nicht nur cholinergisch durch Acetylcholin, sondern auch "serotoninergisch" durch Serotonin gesteuert werden (79).

Im Tierversuch regt Serotonin außerdem noch die Ausschüttung von Adrenalin (159), Histamin (51) und Kortikoiden (206) an.

Im Gegensatz zur Karzinoidgeschichte, die etwa 100 Jahre zurückgeht, läßt sich die Geschichte des Serotonins nur bis zum Jahre 1940 zurückdatieren. Damals entdeckte ERSPAMER das Enteramin, was wohl der Ausgangspunkt unserer heutigen Serotoninforschung war, die sicherlich in den kommenden Jahren noch weitgehendere Erkenntnisse hervorbringen wird.

B. S P E Z I E L L E R T E I L

1. Ätiologie

MASSON und FEYRTER haben entdeckt, daß sich die Karzinoide durch Ausknospung und Isolierung von Zellhaufen aus den hellen Zellen entwickeln (MASSON sprach von "Bourgeonnement" (122), FEYRTER von "Endophytie" (52)). Aber auch heute noch, etwa 75 Jahre nach der Entdeckung der basalkörnten Zellen als Ausgangspunkt für ein Karzinoid, besteht über die Ursachen, die diese Zellen dazu bringen, tumorös zu entarten, große Unklarheit.

DANISH hat schon 1923 an Embryonen untersucht, daß gewisse granuläre Zellen zuerst im Ganglion coeliacum, dann in der Darmsubmucosa und schließlich in den Lieberkühn'schen Krypten erscheinen. Er nahm an, daß aus solchen gewanderten Ganglienzellen Karzinoide entstehen könnten (29). Aber diese These konnte bis heute keine allgemeine Anerkennung finden.

Auf der anderen Seite hat man verschiedene Agens entdeckt, die die basalkörnten Zellen zur Hyperplasie anregen, jedoch ist es unwahrscheinlich, daß diese bei der Karzinoid-entstehung eine Rolle spielen.

ZBINDEN und PLETSCHER haben im Tierexperiment bewiesen, daß Äthylalkohol und starke Flüssigkeitszufuhr zur Hyperplasie der basalkörnten Zellen führen (217). Aber die regionäre Verteilung der Karzinoide macht eine Entstehung durch diese Mechanismen unwahrscheinlich.

Auch die lokale Irritation der basalkörnten Zellen durch Nahrungsmittel kommt als Ursache nicht in Frage. Wie ließe es sich sonst erklären, daß gerade im Duodenum fast überhaupt keine, im Rektum aber noch verhältnismäßig viele Karzinoide vorkommen (97).

2. Vorkommen

a. Häufigkeit

Betrachtet man das Karzinoid im Zusammenhang mit allen anderen Geschwülsten, muß man feststellen, daß es sich um eine seltene Geschwulstform handelt. Angaben über die absolute

Häufigkeit des Karzinoids liegen bis heute nicht vor. In der Literatur finden sich nur Angaben über die relative Häufigkeit dieser Tumoren.

In einem amerikanischen Krankenhaus befanden sich von 1952 - 1956 unter 265.577 Patienten nur fünf Patienten mit einem Karzinoid im Bauchraum. Das entspricht einer Prozentzahl von 0,0019 % (28). Bei einer Reihe anderer Autoren (1, 15, 53, 59, 86, 119, 132, 146, 160, 175, 189, 198) schwankt die Häufigkeit im Sektionsmaterial zwischen 0,07 % und 1,36 %, im bioptischen Material zwischen 0,035 % und 0,19 %. Das häufigere Vorkommen im autoptischen Material läßt sich damit erklären, daß sehr viele Karzinoide symptomlos verlaufen und mehr oder weniger zufällig bei einer Sektion entdeckt werden (92). Vergleicht man den Anteil der Karzinoide an anderen bösartigen Geschwülsten des Verdauungstraktes, so findet man Zahlen von 1 - 1,8 % (143, 153). Dabei ist aber zu beachten, daß das Verhältnis verschieden ausfällt, je nach Lokalisation der Tumoren.

Im Ileum und der Appendix findet man sehr viel häufiger Karzinoide als andere maligne Neoplasmen (133, 160, 175), während im Magen eindeutig die Malignome überwiegen und Karzinoide nur 0,39 % ausmachen (106). SELBERG fand im Ileum nur drei Karzinome und zwei Sarkome, aber 48 Karzinoide (175). Das bedeutet für den Chirurg, daß er beim Vorliegen eines Tumors in diesem Bereich mit großer Wahrscheinlichkeit mit einem Karzinoid rechnen kann (100). Der Prozentsatz der Karzinoide an den Malignomen beträgt im Bronchialtrakt etwa 3 - 10 % (101, 205).

Die Häufigkeit von Karzinoidsyndromen wird in der Literatur recht verschieden angegeben. Am Anfang glaubte man, das Auftreten von einem Karzinoidsyndrom sei fest mit dem Auftreten von Metastasen verknüpft. Also sagte man, metastasiert ein Karzinoid, kommt es auch bald zur typischen endokrinen Wirkksamkeit. Heute weiß man aber, daß dies sicherlich für eine ganze Reihe von Fällen zutrifft, jedoch nicht für alle. Es sind in der Zwischenzeit die verschiedensten Karzinoide mit Metastasen beschrieben worden, die trotzdem kein Karzinoidsyndrom hervorgerufen haben (13, 16, 83, 92, 99, 119, 148,

169). Umgekehrt ist ein Fall beschrieben worden, bei dem sogar beim noch lokalisierten Karzinoid ein Karzinoidsyndrom aufgetreten ist (200). Dies trifft wohl auch in besonderem Maße fürs Bronchuskarzinoid zu (90, 164).

Bei einer Fallbeschreibung von 21 Karzinoiden mit ausge-
dehnter Lebermetastasierung kam es nur in 19 % zu einem Kar-
zinoidsyndrom (118). In einer anderen Kasuistik wurde ein
Karzinoidsyndrom bei 14 von insgesamt 209 Fällen mit Dünn-
darmkarzinoiden beobachtet. Von diesen 209 Fällen sind wie-
derum bei 66 Patienten Lymphknoten- oder Lebermetastasen auf-
getreten. Rechnet man dies in Prozentzahlen um, so trat bei
7 % aller untersuchten Fälle ein Karzinoidsyndrom auf. Der
Anteil der Karzinoidsyndrompatienten an den Patienten, die
neben dem Primärtumor bereits Metastasen aufwiesen, betrug
21 % (132). An anderer Stelle wird ebenfalls statistisch er-
hoben, daß nur in 7 % sämtlicher Karzinoide ein Karzinoid-
syndrom auftritt (33).

b. Lokalisation

Da die Karzinoide aus den hellen Zellen hervorgehen, muß es
überall da Karzinoide geben, wo helle Zellen vorkommen.

An erster Stelle ist der gesamte Magen-Darm-Kanal zu nennen
(Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum, Appendix, Caecum, Kolon
und Rektum). Weiterhin finden wir Karzinoide im Meckel'-
schen Divertikel (37, 107), in der Gallenblase (5, 89, 146,
180), im Ductus choledochus (149, 180), in Teratomen des
Ovars und des Hodens (62, 182, 194), im Endometrium (123),
im Ductus spermaticus (34), in der Zunge (218) und natürlich
im Bronchialtrakt.

Im Bronchialtrakt finden wir die meisten Karzinoide in den
Hauptbronchien. In den Lappenbronchien ist ihre Zahl bedeu-
tend geringer, und in der Trachea und den Segmentbronchien
ist fast nie ein Karzinoid lokalisiert (205).

Als bisher nicht geklärte Besonderheit ist die Tatsache zu
erwähnen, daß mehr Karzinoide in der rechten Lunge als in
der linken zu finden sind (205).

Auch im Verdauungskanal ist die Verteilung der Karzinoide in den einzelnen Abschnitten sehr unterschiedlich. Sie geht am besten aus Tabelle 1 hervor :

T a b e l l e 1

Verteilung der Karzinoidtumoren im Magen-Darm-Kanal

Lokalisation	chirurg.Kollektiv (in %) KÄHLER+HEILMEIER (93)	SANDERS+AXTELL (165)	autopt.Kollektiv (in %) KÄHLER + HEILMEIER (93)
Magen	2,8	3,4	äußerst selten
Duodenum	1,4	2,5	0,6
Jejunum+Ileum	13,3	33,1	59,8
Appendix	63,0	44,7	30,0
Caecum	1,1	1,6	1,3
Kolon	3,1	1,1	2,5
Rektum	14,0	11,8	5,1
Meckel'sches Divertikel	--	1,2	--
Gallenblase	--	0,4	--
Ursprung unbekannt (aber Metastasen)	1,8	0,4	0,6

Man findet unterschiedliche Zahlen zwischen chirurgischen und autoptischen Statistiken.

Das Überwiegen der Appendixkarzinoide im chirurgischen Kollektiv liegt daran, daß die Karzinoide in diesem Bereich schon frühzeitig zu den Symptomen einer Appendicitis führen, die ein chirurgisches Eingreifen notwendig macht. Dazu kommt, daß die ohnehin oft vorkommende Appendicitis zur Entfernung eines bis dahin symptomlosen Karzinoids führt (92). Das Zurücktreten im autoptischen Material resultiert auch daraus, daß die Appendix sehr oft schon in frühem Lebensalter entfernt wird, und so bei der Autopsie gar nicht mehr beurteilt werden kann (92). Wie oft muß ein Chirurg damit rechnen, bei einer Appendektomie einen Karzinoidtumor vorzufinden? Die

Zahlen schwanken je nach Autor zwischen 0,12 % und 0,71 % der operierten Wurmfortsätze (4, 15, 18, 53, 95, 126, 133, 160, 173, 196, 212). Im Mittel findet der Chirurg also etwa vier Karzinoidpatienten bei 1.000 Appendektomien.

Weiterhin fällt die große Zahl von Rektumkarzinoiden im chirurgischen Kollektiv auf. Sie läßt sich damit erklären, daß Tumoren in diesem Bereich meist schon früher zu Symptomen führen, und gerade dieser Organbereich diagnostisch für den Arzt verhältnismäßig leicht zu beurteilen ist (92).

Übereinstimmend kann man aber sowohl aus der chirurgischen als auch aus der autopsischen Statistik festhalten, daß mit Abstand die meisten Karzinoide im Jejunum, Ileum und der Appendix vorkommen, und die anderen Organe daneben nur einen verschwindend kleinen Anteil ausmachen, ja einige Lokalisationen sogar wahre Raritäten darstellen.

c. Altersverteilung

Grundsätzlich muß man festhalten, daß die Karzinoide und ihr gesamtes Krankheitsbild an kein festes Lebensalter gebunden sind. In der Literatur wird sowohl über ein Karzinoid beim 10 Tage alten Säugling (160), als auch über ein solches bei einem Patienten mit 89 Jahren (106) berichtet. Dennoch werden bestimmte Lebensalter bevorzugt. Für die einzelnen Lokalisationen gibt Tabelle 2 die Durchschnittsalter an :

T a b e l l e 2

Durchschnittsalter der Karzinoidpatienten in Abhängigkeit von der Lokalisation

Lokalisation	Alter im Durchschnitt (in Jahren)	Literatur
Magen	über 40	(92)
Dünndarm	40-70, Schwerpunkt 60, Frauen früher als Männer	(92, 198)
Meckel'sches Divertikel	48-52	(2, 107)
Appendix	30-40 Frauen früher als Männer	(93, 133, 196)
Kolon	um 60 Frauen früher als Männer	(95, 97)
Rektum	45-50	(60, 95, 202)
Bronchus	um 40	(70, 88, 162, 167)

Das Auftreten von einem Karzinoidsyndrom betrifft natürlich hauptsächlich höhere Lebensalter. So wurde ein Durchschnittsalter um 50 Jahre errechnet (92). Aber in der Literatur findet man auch Berichte, wo bereits ein 12-jähriges Mädchen das Krankheitsbild eines Karzinoidsyndroms bot (64).

d. Geschlechtsverteilung

Bei Männern und Frauen gleichmäßig, also ohne jede Bevorzugung eines Geschlechts, treten die Karzinoide des Magens auf (78). Ähnlich scheint es beim Kolon-, Rektum- und Bronchuskarzinoid zu sein (95, 216, 88).

Beim Bronchuskarzinoid liegt hier ein deutlicher Unterschied zum Bronchuskarzinom, bei dem eindeutig die Männer überwiegen.

Männer werden bevorzugt vom Karzinoid des Jejunum und des Ileum befallen (53, 132). Das Verhältnis Mann zu Frau soll hier etwa 3,2 : 1 (57) betragen. Bei anderen Autoren findet sich ein Verhältnis von 2,2 : 1 (132).

Ähnlich sieht es beim Karzinoid des Meckel'schen Divertikels aus. Auch hier überwiegen die männlichen Kranken (2, 37, 107).

Allerdings muß beachtet werden, daß wahrscheinlich das Meckel'sche Divertikel selbst bei Männern häufiger zu finden ist als bei Frauen (92). Frauen scheinen eindeutig bei den Karzinoiden der Appendix zu überwiegen (53, 136, 196). Dies könnte dadurch bedingt sein, daß Frauen häufiger appendektomiert werden, bedingt durch die bei gynäkologischen Operationen häufig mitdurchgeführte Appendektomie und ihre anscheinend größere Neigung unter Schmerzen im rechten Unterbauch zu leiden (4).

Nach KÄHLER tritt das Appendixkarzinoid, berechnet auf die Zahl der Appendektomien, bei Frauen häufiger auf als bei Männern (92). Untersuchungen von THEISINGER ergaben ein Verhältnis von 75:25 Frauen zu Männern (196). Neuere Untersuchungen von MOERTEL + Mitarbeitern haben unterdessen ergeben, daß, berechnet auf die Zahl der Appendektomien getrennt für Männer und Frauen, kein eindeutiges Überwiegen des Appendixkarzinoids bei dem einen oder anderen Geschlecht auftritt (133).

Die Bevorzugung eines Geschlechts beim Auftreten von einem Karzinoidsyndrom läßt sich nicht feststellen. Hier werden also Männer und Frauen gleichmäßig betroffen (92).

3. Klinik (Symptomatologie und Diagnose)

In bezug auf die Symptomatologie muß man grundsätzlich unterscheiden, ob die Karzinoide endokrin aktiv sind oder nicht. Nach heutiger Kenntnis ist das nicht gleichbedeutend damit, ob es sich um metastasierte Karzinoide handelt oder nicht, denn auch schon metastasierte Karzinoide rufen nur in ca. 20 % ein Karzinoidsyndrom hervor (118, 132).

a. Geschwülste ohne endokrine Wirksamkeit

Die Mehrzahl der endokrin unwirksamen Karzinoide werden prae- oder intraoperativ nicht diagnostiziert und erst zufällig bei der histologischen Untersuchung oder der Autopsie entdeckt, da diese Tumoren zu Lebzeiten entweder gar keine oder so unspezifische Symptome hervorrufen, daß eine exakte Diagnose nicht möglich ist. Treten aber Symptome auf, so sind sie recht unterschiedlich, je nach Lage und Größe des Tumors und

nach Art der Metastasen, die der Primärtumor eventuell gesetzt hat.

Das Karzinoid des Magens :

Etwa knapp ein Drittel der Magenkarzinoide verursachen überhaupt keine oder nur spärliche Symptome (150). Die restlichen zwei Drittel erzeugen an erster Stelle diffuse Oberbauchbeschwerden bis in den Rücken strahlend, ähnlich wie beim penetrierenden Ulcus (92).

Zur Magenblutung kommt es in etwa 38 % der Fälle (77) und die Indikation zur Operation wird häufig aus diesem Grund gestellt (209). Ist der Tumor groß, kann er durch die Bauchdecken palpiert werden (92). Manchmal kommt es zu Symptomen der Pylorus- beziehungsweise Kardiastenose, je nach Lage des Tumors (54, 138). Allgemeinsymptome sind Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Völlegefühl und ein oft erheblicher Gewichtsverlust (92).

Das Karzinoid des Duodenum :

Etwa die Hälfte der Fälle sind mehr oder weniger asymptomatisch (92). Ansonsten sind die Symptome mit denen eines chronischen Ulcusleidens zu vergleichen (100). Wird der Tumor besonders groß, ist er palpabel und macht in seltenen Fällen die Symptomatik eines hochsitzenden Darmverschlusses (96). Krampfartige Oberbauchschmerzen mit Erbrechen, Obstipation, Appetitlosigkeit, Sodbrennen und Gewichtsverlust treten auf (92, 100).

Das Karzinoid der Gallenblase und der Gallengänge :

Von 10 Fällen in der Literatur traten nur in 2 Fällen Symptome auf (5, 180). Bei beiden Fällen Pruritus und Gewichtsverlust, bei einem die Symptomatik eines Verschlussikterus (5).

Das Karzinoid des Jejunum und des Ileum :

Zu Symptomen kommt es in 23-36 % der Fälle (1, 146, 179, 181). Die Vorgeschichte reicht häufig über viele Jahre. Anfallsartig auftretende Leibschmerzen mit Auftreibung und Spannung im Abdomen (92, 132), lebhafte Darmgeräusche, Erbrechen,

Stuhl- und Windverhalten wechseln anfangs mit Intervallen ab, in denen lediglich leichtes Fieber, Müdigkeit und eventuell Diarrhoen und Obstipation auftreten (61, 92, 105, 132, 181, 190, 193, 209). Im Laufe der Zeit können sich die Symptome dieser intermittierenden, abdominellen Verschlußerscheinungen so stark verschlimmern, daß es schließlich zum Vollbild eines mechanischen Ileus kommt (92, 132). Einen Überblick über die Häufigkeit der Symptome beim Karzinoid des Dünndarms gibt Tabelle 3.

T a b e l l e 3

Symptome beim Dünndarmkarzinoid bei 56 Patienten (132)

Symptom	Prozentzahl der Fälle mit dem entsprechenden Symptom	
	zu Beginn	im weiteren Verlauf
intermittierende, abdom. Verschlußerscheinungen	46	57
unspez.abdom.Dauerschmerz	41	46
Blut im Stuhl	5	11
Diarrhoe	44	45
Obstipation	2	13
Erbrechen	0	46
Gewichtsverlust	2	59
Bluterbrechen	0	4

In besonderen Fällen kann es zu pellagraähnlichen Hauterscheinungen (22), zu einer Durchwanderungsperitonitis (209) und zu einer haemorrhagischen Infarzierung des Darmes durch Tumorummauerung der Arteria mesenterica (61) kommen.

Das Karzinoid des Meckel'schen Divertikels :

Symptome treten fast nie auf, lediglich allgemeine Entzündungszeichen lassen an einen Prozeß im Abdomen denken (2, 37, 107).

Das Karzinoid der Appendix :

Das Appendixkarzinoid wird ebenfalls äußerst selten prae- oder intraoperativ diagnostiziert. Fast immer wird die Diagnose chronische oder akute Appendicitis gestellt (4, 61, 92, 105, 126, 173, 181, 196). Lediglich in ganz seltenen Fällen, bei denen schon Metastasen vorliegen, führen diese den Arzt auf die Spur eines Appendixkarzinoids (134). Daneben stehen die Appendixkarzinoide, die zufällig bei anderen Operationen entdeckt werden, bei denen prophylaktisch der Wurmfortsatz entfernt wird (32, 133, 181).

Das Karzinoid im Caecum und im Kolon :

Eine lange Vorgeschichte mit krampfartigen Leibschmerzen, Durchfällen mit Obstipationen wechselnd, Erbrechen, Aufstoßen, Blähungen und oft erhebliche Gewichtsverluste sind auffällig (34, 72, 97, 105, 151, 181, 195). Zur Ileussyptomatik kommt es bei fortgeschrittenen Fällen (92).

Das Karzinoid des Rektum :

Rektumkarzinoide werden verhältnismäßig häufig diagnostiziert, bedingt durch in diesem Organbereich häufig durchgeführte Routine- und Vorsorgeuntersuchungen.

Echte Symptome treten in 25 % der Fälle auf (59). Es sind rektale Blutung, Obstipation, Diarrhoen, Schmerzen im Afterbereich und leichter Gewichtsverlust (92, 193).

Das Karzinoid des Bronchus :

Eine lange Vorgeschichte mit katharralischen Erscheinungen sind charakteristisch (92). Später kommt es zum chronischen Reizhusten, Sekretstauung, Stridor (164), Haemoptoe, rezidivierenden Pneumonien, Bronchiektasen, Atelektasen, Pleuritiden und sogar zum Lungenabszess, je nach dem Grad der Bronchusverlegung (92, 205).

Metastasen des Karzinoids können vorkommen im Mesenterium, im Netz, in den regionalen Lymphdrüsen, im Peritoneum, in der Leber und schließlich in allen anderen Organen des menschlichen Körpers, in die auch andere Malignome metastasieren (100).

Die Symptome sind dann jeweils organspezifisch. Zum Beispiel können auftreten: Lebervergrößerung und eine harte, höckrige Leber bei Lebermetastasen; Spontanfrakturen bei Knochenmetastasen (5); Verwachungs- und Verdrängungserscheinungen bei Lymphknotenmetastasen und vieles mehr.

b. Geschwülste mit endokriner Wirksamkeit

Die Stoffe, die für die endokrine Wirksamkeit verantwortlich gemacht werden müssen, sind Serotonin in den meisten Karzinoiden, Histamin und 5-Hydroxytryptophan besonders in den Magenkarzinoiden (207) und Kallikrein (116, 139, 215), ein spezifisches, proteolytisches Enzym, das aus der alpha2-Globulinfraktion des Blutes Kinine freisetzt (19).

Nach HEDINGER kann man drei Arten von Karzinoidsyndromen unterscheiden, ein typisches, ein atypisches und ein falsches Karzinoidsyndrom.

Das typische Karzinoidsyndrom geht von einem Karzinoidtumor aus, der fast immer metastasiert ist. Eine typische Symptomatik kennzeichnet das klinische Bild (73).

Ein Teil dieser Symptome tritt paroxysmal auf, ein zweiter Teil wird besonders bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf zu Dauererscheinungen. Tabelle 4 gibt einen Überblick über Art und Häufigkeit der einzelnen Symptome, untersucht bei 138 Krankheitsfällen der Literatur (93) :

T a b e l l e 4

Art und Häufigkeit der Symptome beim Karzinoidsyndrom

Lokalisation	Symptom	Häufigkeit in %
Haut	Flush	93,5
	Dauercyanose	18,1
	Teleangieektasien	25,2
	Pellagraartige Dermatoze	6,5
Respirations- trakt	Asthma	18,9
Magen-Darm- trakt	Diarrhoen	77,5
	Kolikartige Leibscherzen	50,7
	Ileus und Subileus	15,2
Herz	rechtsseitige Endokardfibrose	39,9
	linksseitige Endokardfibrose	13,1
Wasserhaushalt	Oligurie + Oedeme (ohne Anhalt für Herzerkrankung)	18,9
Gelenke	Gelenkbeschwerden	7,3
Tumor	palpabler Lebertumor	62,4
Gewicht	Gewichtsverlust	47,1

Beim Flush handelt es sich um vaskuläre Hautsymptome, die in Form einer gefleckten, roten bis zyanotischen Hautverfärbung auftreten und subjektiv als intensive Hitzewallung empfunden werden (92). Ein Flush tritt meist sehr plötzlich und ohne besondere Vorboten auf. Der Verlauf läßt sich in drei Stadien einteilen (92). Im Stadium I (Dauer 20 Sekunden) treten plötzlich zunehmende Rötung, ein Brennen und Hitzegefühl auf. In Stadium II (Dauer 8 - 10 Minuten) sind die in Stadium I aufgetretenen Erscheinungen voll ausgebildet und im Stadium III (Dauer mehrere Minuten) ist eine ausgedehnte, fleckige Zyanose sichtbar. Die Haut ist kalt und zwischen den zyanotischen Partien blass. Subjektiv treten Schwindel, Bewußtseins- und Sehstörungen hinzu (92).

Wie die Dauer, so variiert auch die Intensität von mal zu mal (92). Das Areal, über das sich der Flushanfall erstreckt, ist normalerweise das Gesicht, der Hals und die obere Körper-

hälfte (66, 92, 115). Verantwortlich für den Flush ist sicherlich das Serotonin als gefäßaktive Substanz. Injiziert man Serotonin in die Arteria brachialis, kommt es durch Arteriolenverengung zu einer Durchflußminderung, gleichzeitig durch Erweiterung der Kapillaren zu einer Volumenzunahme des Unterarms, begleitet von einer hellroten bis bläulich-roten Verfärbung der Haut (161). Dies sind alles flushähnliche Symptome.

Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß sicherlich das Kallikrein-Kinin-System beim Flushanfall eine bedeutende Rolle spielt (63, 66, 116, 215). Es ist gelungen, typische Flushanfälle bei Patienten mit einem Karzinoidsyndrom zu erzeugen, indem man ihnen Bradykinin verabreicht hat (139).

Bleibende Hautveränderungen können in Form von bleibender Zyanose oder Röte auftreten (92, 93). Hierzu treten im chronischen Stadium des Karzinoidsyndroms Teleangiektasien auf Nase und Wangen (21, 92, 93). Pellagraähnliche Hautveränderungen sind damit zu erklären, daß beim Karzinoidsyndrompatienten nicht mehr nur 1 % des Tryptophans, wie normal (185), zur Serotoninsynthese verwandt wird, sondern bis zu 60 %. So wird die Nikotinsäureamid-Synthese vernachlässigt (19). Andererseits kommt es durch die Diarrhoen aber auch zu mangelhafter Eiweiß(d.h. Tryptophan)- und Vitaminresorption (24, 125). Parallel zum Flush treten sehr häufig heftige Diarrhoen und krampfartige Leibschmerzen auf, was ebenfalls auf eine Serotoninwirkung zurückzuführen ist (92, 93). Bei 15 % der Patienten kommt es nach anfänglich intermittierend aufgetretener Verschlusssymptomatik zum Vollbild eines Ileus (93, 95, 134).

Asthmatische Anfälle begleiten häufig einen Flushanfall. Tiefe und Frequenz der Atmung ändern sich (197). Aber auch außerhalb des Flushs kommt es zu asthmaähnlichen Zuständen (124). Die Bronchokonstriktion geht ebenfalls auf Serotonin (76) und Bradykininwirkung (27) zurück.

Die Kardiopathie beim Karzinoidsyndrom ist im wesentlichen eine Erkrankung des Endokards (66). Das rechte Herz wird viel häufiger befallen als das linke (213). Dadurch bedingt, daß

das Serotonin des Darmkarzinoids zunächst nur das rechte Herz erreicht, danach in der Lunge durch die Monoaminoxidase weitgehend abgebaut wird und so im linken Herzen unwirksam ist (192). Lediglich Karzinoidtumoren, die entweder primär in der Lunge lokalisiert sind oder aber Metastasen in die Lunge gesetzt haben, führen zu Veränderungen am linken Herzen.

Pathologisch-anatomisch kommt es zur Verdickung der Herzklappen durch fibröse Auflagerungen, die weißlich bis perlgrau imponieren und sich auf die übrige Herzwand, die Sehnenfäden und die Papillarmuskeln ausdehnen können (66, 92). Durch Schrumpfung der Auflagerungen kommt es im Laufe der Zeit zur Funktionseinschränkung der Klappen und als Vitien treten vor allem Pulmonalstenose und Trikuspidalinsuffizienz auf (213). 50 % der Patienten mit Herzbeteiligung sterben an dieser ersten Komplikation (214).

Als Ursache für die Endokardfibrosierung kann man ein dauern- des Einwirken von Serotonin auf das Endokard verantwortlich machen, was experimentell am Meerschweinchenherz bewiesen wurde (192). Auch Oedeme und Oligurie sind relativ häufige Symptome. Verantwortlich dafür können gemacht werden: tumor- bedingte Stenosierung der Ureteren (21, 22), Rechtsherzver- sagen durch ein Klappenvitium, Hypalbuminämie, bedingt durch mangelnde Eiweißresorption infolge der Diarrhoen und viel- leicht eine Serotonin-Hemmung der Diurese (78). Nach HEDINGER (73) sprechen wir dann von einem atypischen Karzinoidsyndrom, wenn ein typischer Karzinoidtumor ein symptomatisch besonde- res Bild bietet, oder wenn ein fremdartiger Tumor ein typi- sches Karzinoidsyndrom hervorruft.

Der wesentliche Unterschied zum typischen Karzinoidsyndrom besteht darin, daß die Farbe des Hauterythems beim Flushan- fall mehr hellrot und mehr flächenhaft erscheint (166, 208), und meist spastische Hypermotilitätserscheinungen des Darmes fehlen (207). Alle anderen Zeichen stimmen mit dem typischen Karzinoidsyndrom überein. Bei Patienten mit diesem Syndrom wurde besonders viel Histamin und Oxytryptophan im Harn ent- deckt. Weitere Forschungen haben ergeben, daß es besonders

im Magenkarzinoid eine Dekarboxylase gibt, die nicht auf Oxytryptophan sondern auf Histidin wirkt. Dadurch entsteht in diesen Karzinoiden neben 5-Hydroxytryptophan Histamin (207). Heute ist es bewiesen, daß diese Magenkarzinoide für das atypische Karzinoidsyndrom verantwortlich sind (138).

Besonders bei Karzinomen von Pankreas, Magen und Gallenwegen sind Bilder wie beim Karzinoidsyndrom beschrieben worden, und bei derartigen Pankreaskarzinomen wurde eine Erhöhung der 5-Hydroxyindolessigsäure im Harn gefunden (73).

Beim falschen Karzinoidsyndrom handelt es sich um Fälle, die ein typisches Karzinoidsyndrom nur imitieren, also sozusagen um Pseudokarzinoidsyndrome. HEDINGER beschreibt einen Fall, der 25 Jahre an Durchfällen litt und schließlich an einer Herzinsuffizienz starb, dessen Sektion aber ein hypernephroides Karzinom mit Metastase in der rechten Herzkammer ergab (73).

4. Pathologische Anatomie

Bei den Karzinoiden des Magen-Darm-Traktes handelt es sich um sehr kleine, vorwiegend submuköse Geschwülste mit gelblicher bis gräulicher Schnittfläche (52, 53, 57, 73, 100, 141, 142, 175, 176). Sie treten häufig multipel auf (73, 132, 133), das heißt ihre Anzahl schwankt im Einzelfall zwischen 2 und 86 (35, 160).

Mikroskopisch sind die Tumoren aus soliden Tumorsträngen aufgebaut, die in ihre Umgebung infiltrieren können, zum Beispiel in die Muscularis propria und in die Subserosa. Sie wachsen also invasiv (92). Die Zellen besitzen einen hohen Differenzierungsgrad, sind rund, oval oder polygonal. Mitosen finden sich nicht (92). Das Zytoplasma ist auffallend hell.

Der Primärtumor kann man nicht ansehen, ob er bereits Metastasen gesetzt hat oder nicht (73).

In den Zellen finden sich Granulationen, die sich histochemisch durch Argentaffinität auszeichnen (73). Dünndarm-, Appendix- und Dickdarmkarzinoide sind in der Regel argentaffin, Magen- und Bronchuskarzinoide verhalten sich uneinheitlich,

Rektumkarzinoide sollen fast nie eine Argentaaffinität aufweisen (73).

Das bronchiale Karzinoid ist eine Erscheinungsform des soliden Adenoms des Bronchialbaums (55, 56). Es kann zwischen erbs- und taubeneigroß sein (92). Das Wachstum erfolgt intra- und extrabronchial. Im zweiten Fall ragt nur ein kleiner Teil in das Bronchiallumen vor (92).

Histologisch handelt es sich um solide, epitheliale Geschwülste, die im Schnittbild alveolär erscheinen (56).

Im großen und ganzen bieten die Metastasen das gleiche Bild wie der Primärtumor. Nur entwickelt sich das metastatische Gewebe zu einer viel größeren Masse als der Primärtumor. Bei einem Ileumkarzinoid von 1 g wogen die Metastasen der Leber 2.000 g (36).

5. Labormedizin, Roentgen und andere diagnostische Verfahren

a. Labormedizin

Es gibt nur wenige Laborwerte, die auf ein Karzinoid hindeuten können. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist selbst beim metastasierten Karzinoid gar nicht oder nur wenig beschleunigt (92). Lediglich das Magenkarzinoid macht eine Ausnahme (106).

Eine Verminderung des Gesamteiweißes im Blut findet sich bei Karzinoiden, die mit einer chronischen Diarrhoe einhergehen. Die Leukocyten können bei Karzinoiden erhöht sein, wenn Entzündungszeichen im Vordergrund stehen (zum Beispiel Appendicitis). Treten in Folge des Tumors Blutungen auf, so kommt es zum Bild der Anämie, akut zu einer normochromen, chronisch zu einer hypochromen Anämie (92).

Die Leberwerte bleiben sehr lange im Normbereich und es finden sich kaum pathologische Abweichungen, auch bei starker Metastasierung in die Leber (92).

Alle oben genannten pathologischen Laborwerte sprechen nicht eindeutig für ein Karzinoid und treten auch bei vielen anderen Erkrankungen auf. Lediglich die 5-Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung im Harn gibt uns als Abbauprodukt des Serotonins

einen sicheren Aufschluß darüber, ob im Körper eine abnorme Menge 5-Hydroxytryptamin gebildet wird oder nicht. Sie sollte deshalb immer bestimmt werden, wenn eine allgemeine Symptomatik auftritt, die an ein Karzinoid denken läßt. Aber leider zeichnen sich längst nicht alle Karzinoide durch eine abnorme 5-Hydroxyindolessigsäureausscheidung im Harn aus. Die Bestimmung muß immer im 24-Stunden-Harn vorgenommen werden, da im höher konzentrierten Morgenharn höhere Durchschnittswerte vorgetäuscht werden (30). Neben der Laborschnellbestimmung nach SJOERDSMA + Mitarbeitern (184, 185) steht die etwas schwierigere, aber quantitativ verlässlichere Methode nach UDENFRIEND + Mitarbeitern (203) zur Verfügung.

Normalerweise beträgt die tägliche Ausscheidung etwa 2-8 mg (13, 39, 103, 119, 168, 203, 219). Nach WALDENSTRÖM sind Werte über 15 mg/Tag sicherlich als pathologisch anzusehen (207).

b. Roentgen

Ein charakteristisches Zeichen für ein Dünndarmkarzinoid bei der Breipassage soll eine starke Abknickung des Darmes ohne größeren Füllungsdefekt sein (130). Auch viele kleine Füllungsdefekte sind suspekt auf ein Karzinoid im Dünndarmbereich (80).

Karzinoide im Kolon verursachen polypoide Füllungsdefekte beim Kolonkontrasteinlauf (92).

Im Magen verweisen solitäre oder multiple, oft polypoide Füllungsdefekte, fallweise mit zentraler Ulzeration, das heißt Kontrastmittelnische, auf ein Karzinoid (20, 40, 152).

Im großen und ganzen lassen sich Karzinoide roentgenologisch nur schwer von anderen Tumoren unterscheiden. Die Roentgenaufnahme sagt meist lediglich etwas über die Lokalisation des Tumors aus, jedoch nichts über seine Art (100).

Auch in der Lunge findet man fast die gleichen Roentgenbefunde wie beim Karzinom. Lediglich die Hiluslymphknotenverdickungen werden vermißt (92). Die Tomographie ist hier eine wertvolle Hilfe, besonders zur genaueren Lagebestimmung des Tumors (164).

Beim Karzinoidsyndrompatienten finden sich roentgenologisch besonders Veränderungen der Darmmotilität, wie zum Beispiel eine verstärkte Peristaltik und eine auffallende Segmentation des Darmes (135). Weitere diagnostische Möglichkeiten sind die Bronchoskopie und Bronchographie beim Bronchuskarzinoid und die Rektoskopie beim Rektumkarzinoid.

Bronchoskopisch sieht man einen nicht ulzerierten Tumor, dessen dünner Schleimhautüberzug eine deutliche Hyperämie zeigt (164), die bei einer eventuellen Probeexcision zu einer starken Blutung führen kann (164).

c. E K G

Das EKG beim Karzinoidsyndrom entspricht dem durch die Endokardveränderung bedingten Umbau des Herzens. Unspezifische ST- und T-Veränderungen, ein P-dextrokardiale, Rechtsschenkelblock, Niederspannung und noch weitere Veränderungen treten auf (213).

6. Komplikationen und Begleiterkrankungen

Als eine verhältnismäßig häufige Komplikation der Darmkarzinoide ist der Ileus mit seiner gesamten Symptomatik zu nennen. Sehr viele Karzinoide in diesem Bereich kommen nach langjähriger Vorgeschichte mit einer Ileussympptomatik zur Operation (92, 96, 132). Dabei kann es auch zur Durchwanderungssperitonitis kommen (209).

Die Blutung tritt in 38 % beim Magenkarzinoid (77) und in 60 % beim Bronchuskarzinoid (162) auf. Aber auch beim Rektumkarzinoid und prinzipiell auch bei allen anderen Karzinoiden kann eine Blutung auftreten (92, 114).

Verschließt ein Appendixkarzinoid das Lumen, kann es zum poststenotischen Emphyem und Gangrän kommen (92).

Die Gefahr einer Perforation im Karzinoidbereich ist bei fortgeschrittenen Fällen ebenfalls gegeben (105).

Eine seltene Komplikation ist die haemorrhagische Infarzierung des Darmes durch Tumorummauerung der Arteria mesenterica (61). Die ernsthafteste Folge des Bronchialkarzinoids ist

der Lungenabszess (92, 205).

Am Herz führt ein endokrin aktives Karzinoid zur Endokardfibrose mit typischen Klappenvitien, besonders zur Pulmonalstenose und Trikuspidalinsuffizienz (213).

In Begleitung der Karzinoide sind immer wieder einige andere Erkrankungen beobachtet worden, die nach ihrer Häufigkeit in Tabelle 5 aufgeführt sind :

T a b e l l e 5

Häufigkeit der Begleiterkrankungen beim Karzinoidpatienten

Begleiterkrankung	Häufigkeit in %
Peptische Ulzera	22 - 35 (111, 118)
Leberzirrhose	Männer 11,9 Frauen 6,1 (57)
Andere Tumoren (im gleichen oder auch anderen Organen)	
maligne	17 - 22 (57, 59, 72, 132)
benigne (92, 132)	genauere statistische Angaben fehlen in der Literatur
Zollinger-Ellison-Syndrom	Einzelbeobachtungen (57, 120, 210)
Neuromyopathie	Einzelbeobachtung (68)
Glyzinurie	Einzelbeobachtung (211)
Cholezystitis und -lithiasis (92)	genauere statistische Angaben fehlen in der Literatur
Betonte allergische Konstitution(10)	genauere statistische Angaben fehlen in der Literatur

7. Therapie

a. chirurgisch

Durch operative Tumorentfernung im Gesunden und anschließender Anastomose werden auf jeden Fall alle noch lokalisierten Karzinoide geheilt (10, 15, 85, 98). Dabei ist zu beachten, daß die Karzinoide häufig multiple auftreten. Deshalb muß der Darm sorgfältig untersucht werden, um nicht nur einen Teil der Karzinoidknoten zu entfernen (100). Schwierig ist es für

den Operateur festzustellen, wie weit der Tumor schon infiltriert ist. Besonders beim Appendixkarzinoid wird meist die Diagnose erst histologisch gestellt und erkannt, ob der Tumor bereits infiltrativ gewachsen war.

Kann man bereits während der Operation die richtige Diagnose stellen, sollte auf jeden Fall das Mesenterium entfernt werden (98). Ob bei nachträglich festgestelltem, eindeutigem Eindringen des Appendixkarzinoids in die Muskularis propria, die Serosa oder sogar in das regionale Lymphsystem, eine Relaparatomie angebracht ist, wird verschieden beurteilt.

MOERTEL + Mitarbeiter haben untersucht, daß immer die einfache Appendektomie ausreicht, wenn nicht schon intraoperativ besonders große Tumoren oder Metastasen angetroffen werden (133). Bei anderen Autoren findet man ähnliche Ansichten.

Auch sie empfehlen eine Hemikolektomie nur bei schon ausgebreiteter Metastasierung in die Umgebung (196), die in der Regel auch schon intraoperativ entdeckt wird.

Aber auch die Gegenmeinung wird vertreten, daß nämlich sofort relaparatomisiert werden soll, wenn der Histologe eine Infiltration oder Lymphknotenmetastasen feststellt (92, 173).

Auch schon metastasierte Karzinoide sollten auf jeden Fall operativ angegangen werden und möglichst alles erreichbare Geschwulstgewebe, auch die Metastasen, entfernt werden, da dadurch die Hormonproduktion stark vermindert oder sogar für lange Zeit beseitigt wird (36, 100, 174, 178). Allerdings muß erwähnt werden, daß das Operationsrisiko beim "Flushpatienten" ungleich höher ist als bei anderen Tumorkranken (66). Das liegt daran, daß einmal beim Karzinoidsyndromkranken bereits eine Kardiopathie vorliegen kann, zum anderen aber auch durch Manipulation am Tumor vermehrt Serotonin ausgeschüttet wird, und intraoperativ zu einem tödlichen Flushanfall führen kann (187, 188).

Die Bronchuskarzinoide sind ebenso zu behandeln, nur bietet sich hier manchmal, genauso wie beim Rektumkarzinoid, bei gestielten Tumoren die endoskopische Abtragung an (164).

Roentgenbestrahlung beim Karzinoid hat bisher keine Erfolge gebracht (146).

b. pharmakologisch

Behandlungen mit Zytostatika sind nur in Einzelfällen, zum Beispiel mit Cyclophosphamid, erfolgreich gewesen (50, 128).

Von den Serotoninantagonisten führte lediglich Methysergid zur Besserung des Flushs und der intestinalen Erscheinungen (11, 14, 38, 127, 147, 201). Andere Autoren berichten aber auch bei diesem Stoff über erfolglose Therapie (9, 67, 186, 214).

Mit Phenothiazinderivaten erreicht man häufig eine gute Wirkung auf die Systemeffekte des Syndroms (z.B. mit Chlorpromazin), allerdings treten auch eine Reihe unerwünschter Nebenwirkungen auf (6, 82, 91, 183, 186).

Die Herzerscheinungen werden nach den bewährten Grundsätzen der Herztherapie behandelt. Pellagraerscheinungen lassen sich durch Zufuhr von Nicotinsäureamid bessern (92).

Von der Überlegung ausgehend, daß Bradykinin besonders für den Flush verantwortlich ist, versuchte man eine Therapie mit Antikallekrein- und Antikininpräparaten (z.B. Trasylol). Der Erfolg blieb aus (116). Eine gute Wirkung auf die Flushanfälligkeit und das Allgemeinbefinden der Patienten haben Prednisolonpräparate (204).

8. Prognose

Grundsätzlich treten sämtliche Karzinoide zunächst lokalisiert auf und wachsen sehr langsam. Werden die Tumoren in diesem Stadium chirurgisch angegangen, so werden die Patienten immer geheilt (10, 15, 85, 98). Diese Karzinoide sind also sicherlich genauso zu beurteilen wie andere gutartige Geschwülste, sie sind benigne.

Das Tückische der Karzinoide gegenüber anderen gutartigen Tumoren ist aber die Tatsache, daß sie infiltrierend wachsen können und zu irgendeinem Zeitpunkt plötzlich aus unerklärlichen Gründen in die regionären Lymphgefäße und konsekutiv in die Leber metastasieren.

Im Laufe der Zeit hat sich herausgestellt, daß nicht alle Karzinoide die gleiche Potenz besitzen, zu metastasieren,

also maligne zu entarten. Schon aus der Lokalisation des Tumors läßt sich über seine potentielle Malignität etwas aussagen. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Metastasierungsrate der einzelnen Karzinoide :

T a b e l l e 6

Metastasierungsrate der einzelnen Karzinoide

Lokalisation	Metastasierungsrate in % bei den einzelnen Autoren			
Magen	13,7 (34)	28	(165)	
Duodenum	19 (34)	23	(165)	
Jejunum und Ileum	34 (34)	33	(165)	
Appendix	3,5 (34)	2,9	(165)	
Caecum		71	(165)	
Kolon	42,8 (34)	52	(165)	
Rektum	13,8 (34)	28	(165)	
Bronchialtrakt				12 (205)

Mit der Größe des Primärtumors steigt die Metastasierungsrate (61).

Aber trotz dieser potentiellen Malignität kann auch bei schon vorhandenen Metastasen mit einer längeren Überlebenszeit gerechnet werden. So blieb eine Frau mit einem Ileumkarzinoid und Metastasen nach der Operation noch 14 Jahre beschwerdefrei (175). Die durchschnittliche Dauer vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Tode wird für Dünndarmkarzinoide mit 8,1 Jahren angegeben (132). Sogar schon während der Entdeckung völlig inoperable Patienten überlebten im Mittel noch 27 Monate (35).

Das Karzinoid nimmt demnach eine Mittelstellung zwischen gut- und bösartigen Tumoren ein, wobei die Appendixkarzinoide den gutartigen am nächsten kommen, die Caecum- und Kolonkarzinoide aber sicherlich die prognostisch ungünstigsten Karzinoide sind.

Die durchschnittliche Lebenserwartung der Patienten mit schon voll ausgebildetem Karzinoidsyndrom ist erfahrungsgemäß geringer anzusetzen. Eine durchschnittliche Krankheitsdauer von

2 - 4 Jahren wird angegeben (92). Letztlich hängt die Prognose davon ab, inwieweit schon kardiale Symptome vorliegen, oder mit anderen schwerwiegenden Komplikationen seitens des Tumors selbst oder der Metastasen zu rechnen ist.

C. E I G E N E E R G E B N I S S E

Bei den in der nun folgenden Kasuistik aufgeführten Fällen handelt es sich ausschließlich um Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz. Sie wurden in dem Zeitraum von 1960 bis 1973 beobachtet und behandelt. Es traten in dieser Zeit elf histopathologisch gesicherte Karzinoidfälle auf. Sie verteilen sich auf die Appendix, den Dünndarm, das Rektum und den Bronchialbaum.

Die Einteilung der Fälle soll unter dem Gesichtspunkt vorgenommen werden, ob die Primärgeschwulst bereits metastasiert war oder nicht. Sämtliche histologischen Untersuchungen dieser Kasuistik wurden vom Pathologischen Institut der Universität Mainz durchgeführt. Die roentgenologischen Befunde erhob das Radiologische Institut der Universität Mainz.

1. Patienten mit einer Karzinoidgeschwulst ohne Metastasen

a. Appendixkarzinoide

Patient Peter Sch., 12,5 Jahre alt, Schüler, befand sich vom 11. bis 21. April 1960 in stationärer Behandlung.

Familienanamnese: unauffällig

Eigene Anamnese: Kinderkrankheiten - Masern, Keuchhusten und Windpocken, rezidivierende Tonsillitiden

Jetzige Anamnese: Zwei Tage vor der Aufnahme plötzliche Schmerzen im rechten Unterbauch, die die darauffolgenden Tage angehalten haben. Kein Erbrechen, keine Übelkeit. Der Patient hat vorher noch nie solche Schmerzen gehabt.

Aufnahmebefund: Es handelt sich um einen athletisch gebauten Jungen in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Es finden sich, abgesehen vom Abdomen, keine pathologischen Organbefunde. Der Bauch ist weich und gut eindrückbar. MacBurney'scher- und Lanz'scher Punkt sind bei tiefer Palpation schmerzhaft. Kein Loslaß-Schmerz. Leber und Milz sind nicht tastbar vergrößert. Die Temperatur beträgt axillar 36,6 und rektal 37,3.

Alle Laborbestimmungen liegen im Normbereich.

Ein Roentgenbefund wurde nicht erhoben.

Diagnose: Appendicitis subacuta

Therapie: Appendektomie. Bei der Operation findet sich am unteren Kolon ascendens eine infarzierte Appendix epiploica, die abgetragen wird. Das Caecum ist mobil, die Appendix abgelenkt und fixiert. Im Mesenterium befinden sich zahlreiche bis erbsgroße Lymphknoten.

Die histologische Untersuchung ergab lockere Infiltrate aus Lymphocyten und herdförmig zahlreiche eosinophile Leukocyten. Das lymphatische Gewebe ist stark entwickelt. Im Bereich der Appendixspitze befindet sich ein kleiner Tumor, der aus kubischen bis polygonalen Zellen besteht. Mitosen und infiltratives Wachstum finden sich nicht. Es handelt sich um ein lokalisierendes Karzinoid der Appendix.

Der postoperative Verlauf war komplikationslos. Es finden sich keine Bauchbeschwerden mehr.

Bei der nach 13 Jahren durchgeführten Kontrolle wurde festgestellt, daß der Patient inzwischen durch einen tragischen Unfall querschnittsgelähmt ist. Symptome, die auf ein Tumorrezidiv oder eine Metastasierung hindeuten, finden sich nicht. Der Patient war in der Zwischenzeit von seiten des Bauchraumes völlig beschwerdefrei.

Patientin Vera G., 22 Jahre alt, von Beruf Krankenschwester, befand sich vom 8.11. bis zum 17.11.1962 in stationärer Behandlung.

Die Familienanamnese ist unauffällig.

In der eigenen Anamnese wird neben den üblichen Kinderkrankheiten ein Gesichtsfurunkel der rechten Wange im Jahre 1961 angegeben.

Jetzige Anamnese: Die Patientin hat in der letzten Zeit häufiger Schmerzen im rechten Unterbauch verspürt. Kein Erbrechen und kein Durchfall. Die Schmerzen haben jetzt an Intensität zugenommen.

Aufnahmebefund: Die Patientin befindet sich in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Organisch lassen sich bei der klinischen Durchuntersuchung keine pathologischen Befunde feststellen, abgesehen vom Bereich des rechten Unterbauchs. Hier gibt die Patientin einen leichten Druckschmerz an und es findet sich eine geringe Abwehrspannung im McBurney-Be-

reich. Kein Loslaß-Schmerz. Die Temperatur beträgt axillar 36,8 und rektal 37,6.

Laborwerte normal.

Röntgen-Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

Diagnose: chronische Appendicitis

Therapie: Appendektomie. Es findet sich ein an der Spitze leicht verdickter Wurmfortsatz, der nach hinten abgelenkt ist. Die Abtragung erfolgt in typischer Weise. Zusätzlich tastet man eine ca. apfelgroße Ovarialcyste, die bereits mehrere Perforationsstellen zeigt. Bei der Exstirpation der Cyste entleert sich haemorrhagisch gallertiges Exsudat.

Pathologisch-anatomisch handelt es sich um eine obliterierte Appendix, deren verdickter Endteil aus Tumorgewebe besteht, das sich aus schmalen Strängen zellindifferenter, aber gleichförmiger Epithelien zusammensetzt. Es handelt sich um ein Karzinoid. Die Teile des Ovars bieten keinen Anhalt für einen Tumor. Es handelt sich um Corpus luteum-Anteile.

Der Verlauf war komplikationslos.

Eine Kontrolluntersuchung konnte leider nicht durchgeführt werden, da die Patientin unbekannt verzogen ist und auch genauere Nachforschungen keinen Aufschluß über ihr derzeitiges Befinden gaben.

Patientin Cornelia W., 12 Jahre alt, Schülerin, befand sich vom 15.10. bis zum 22.10.1965 in stationärer Behandlung.

Die Familienanamnese und Eigenanamnese sind unauffällig. Bisher keine Kinderkrankheiten.

Jetzige Anamnese: am Aufnahmetag mittags plötzlich starke Schmerzen im rechten Unterbauch. Die Schmerzen haben seitdem immer mehr zugenommen. Anorexia, kein Erbrechen. Derartige Schmerzattacken sind der Patientin unbekannt.

Aufnahmebefund: Die Schülerin befindet sich in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Nur abdominal läßt sich ein pathologischer Befund erheben. Es besteht ein definierter Druckschmerz im rechten Unterbauch mit Loslaß-Schmerz. Leber und Milz sind nicht tastbar vergrößert. Der Blutdruck beträgt 120/80, der Puls ist 84 pro Minute. Die Temperatur beträgt axillar 36,7, rektal 37,4.

Laborbefund: 11.000 Leukocyten, alle anderen Werte im Normbereich

Ein Roentgenbefund wurde nicht erhoben.

Diagnose: akute Appendicitis

Therapie: Intraoperativ fand sich eine kolbige Auftreibung an der Spitze der Appendix, die als entzündlicher Prozeß gedeutet wurde. Die Appendektomie wurde in typischer Weise durchgeführt.

Pathologisch-anatomisch findet sich eine spindelförmig aufgetriebene Appendix, bei der ein Lumen nicht nachweisbar ist.

Mikroskopisch zeigt sich in den proximalen zwei Dritteln eine chronisch, narbenbildende Appendicitis mit Vereiterung der Submucosa und chronisch entzündlichen Infiltraten der Schleimhaut. Die Auftreibung an der Spitze ergibt das Bild eines Karzinoids ohne Infiltration der Muskulatur.

Der postoperative Verlauf war völlig komplikationslos und die Patientin wurde beschwerdefrei entlassen.

Kontrolle: Der nach einem Vierteljahr durchgeführte Kolonkontrasteinlauf ergab keinen Hinweis auf pathologische Veränderungen im Kolon- und Caecumbereich. Auch die übrigen klinischen Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf einen Tumor oder eine Metastasierung.

Patient Giovanni G., 33 Jahre alt, Italiener, von Beruf Bauarbeiter, befand sich vom 21.6. bis zum 9.7.1968 zum erstenmal, und vom 23.9. bis zum 15.10.1968 zum zweitenmal in stationärer Behandlung.

Die Familienanamnese und Eigenanamnese sind ohne Besonderheiten.

Jetzige Anamnese: Vor etwa 7 Tagen traten zum erstenmal diffuse Leibschmerzen auf. Der Patient lag 2 - 3 Tage zu Hause im Bett, hat häufiger erbrochen und leichtes Fieber gehabt. Die Schmerzen sind besonders rechts im Unterbauch stärker geworden.

Aufnahmebefund: Allgemein- und Ernährungszustand sind gut. Das gesamte Abdomen ist diffus druckschmerzhaft und mäßig gespannt. Es besteht ein lokaler Loslaß-Schmerz am McBurney'schen Punkt. Leber und Milz sind nicht vergrößert.

Blutdruck 120/80, Puls 96, Temperatur 39,6 rektal.

Laborbefund: 14.000 Leukocyten, kein Roentgenbefund

Diagnose: akute Appendicitis

Therapie: Operation, bei der sofort ein kleinfingergroßes Meckel'sches Divertikel auffällt, das an der Spitze entzündet ist. Es wird in typischer Weise abgetragen. Das Caecum ist an der lateralen Bauchwand fixiert. An der Basis der Appendix tastet man einen im Coecalpol gelegenen, gut kirschgroßen, gegen die Schleimhaut verschieblichen Tumor. Aus diesem Grund wird nicht nur einfach appendektomiert, sondern auch die Excision des Coecalpols durchgeführt.

Die Pathologie diagnostiziert im Meckel'schen Divertikel eine chronisch-unspezifische Entzündung. Die Appendix enthält eine gut haselnußgroße Geschwulst an der Basis, bestehend aus zahlreichen soliden Zellhaufen kleiner polygonaler, isomorpher Zellen mit rundem bis ovalem Zellkern. Es handelt sich um ein Karzinoid, das bereits sämtliche Wandschichten durchsetzt hat und an einigen Stellen die Außenfläche erreicht. Daneben bietet sich das Bild einer chronisch-unspezifischen Entzündung mit Narbenbildung.

Der Verlauf war komplikationslos, lediglich die Blutsenkung blieb über längere Zeit erhöht. Bei der Entlassung war der Patient vollkommen beschwerdefrei.

Aber schon nach 10 Wochen wurde er wieder stationär aufgenommen.

Seine jetzige Anamnese sah folgendermaßen aus: Plötzlich vor 3 - 4 Tagen diffuse kollikartige Leibschmerzen, Stuhlverhalten und Erbrechen.

Der Aufnahmebefund zeigte den Patient in mäßigem Allgemein-, aber ausreichendem Ernährungszustand. Es lag eine deutliche Abwehrspannung des Abdomens vor. Druckschmerz besonders im Epigastrium. Verminderte Peristaltik im Oberbauch, aber Hyperperistaltik im gesamten Unterbauch. Brettharter Bauch. Der Blutdruck beträgt 125/80, der Puls 96 pro Minute.

Laborbefund: Lediglich das Gesamteiweiß liegt mit 5,5 g% etwas niedrig. Sonstige Laborwerte alle im Normbereich.

Roentgenbefund: multiple Spiegelbildung im Dünndarmbereich

Diagnose: Adhaesions- oder Bridenileus nach Appendektomie

vor zwei Monaten.

Therapie: Operative Lösung der Briden und Verwachsungen, in die zwei Dünndarmschlingen eingeklemmt sind. Das Ileo-Caecum ist völlig frei und Metastasen des Karzinoids sind nirgendwo nachweisbar. Auch die Leber ist frei von Metastasen.

Verlauf: Der Patient erholt sich rasch und wird beschwerdefrei entlassen.

Eine Kontrolle wird 4 Monate nach der Appendektomie und 1 Monat nach der Relaparatomie wegen Bridenileus durchgeführt. Es findet sich eine leichte Erhöhung der Serumtransaminasewerte (SGOT 14,9mVal/l und SGPT 22,9mVal/l), die als Zeichen einer leichten Hepatitis gedeutet werden. Die 5-Hydroxyindolessigsäure ist mit 2,02 mg/24 Std. nicht erhöht. Dennoch ist eine beginnende Metastasierung aus internistischer Sicht nicht mit Sicherheit auszuschließen. Leider handelt es sich bei dem Patienten um einen Gastarbeiter, der in seine Heimat zurückgegangen ist, so daß weitere Kontrolluntersuchungen nicht möglich waren.

Patientin Ruza M. 15,5 Jahre alt, Jugoslawin, von Beruf Hausangestellte, befand sich vom 17.5. bis zum 25.5.1970 in stationärer Behandlung.

Ihre Familienanamnese und Eigenanamnese sind unauffällig.

Jetzige Anamnese: Am Aufnahmetag sind plötzlich starke Schmerzen im rechten Unterleib aufgetreten, die vorher noch nie da waren. Die Patientin hat gerade ihre Periodenblutung.

Aufnahmebefund: Die Patientin befindet sich in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Alle Organsysteme sind klinisch ohne Besonderheit. Lediglich bei tiefer Palpation gibt die Patientin einen Druckschmerz im McBurney-Bereich an. Leber und Milz sind nicht tastbar. Der Blutdruck beträgt 120/70, die Temperatur axillär 36,5 und rektal 37,2.

Laborbefund: Leukocyten 13.500 und die BSG 10/17.

Roentgenbefund: wurde nicht erhoben.

Diagnose: akute Appendicitis

Therapie: Appendektomie. Die Appendix ist hochakut entzündet, aufgetrieben und phlegmonös verändert. Sie wird in typischer Weise abgetragen.

Blutdruck 120/80, Puls 96, Temperatur 39,6 rektal.

Laborbefund: 14.000 Leukocyten, kein Roentgenbefund

Diagnose: akute Appendicitis

Therapie: Operation, bei der sofort ein kleinfingergroßes Meckel'sches Divertikel auffällt, das an der Spitze entzündet ist. Es wird in typischer Weise abgetragen. Das Caecum ist an der lateralen Bauchwand fixiert. An der Basis der Appendix tastet man einen im Coecalpol gelegenen, gut kirschgroßen, gegen die Schleimhaut verschieblichen Tumor. Aus diesem Grund wird nicht nur einfach appendektomiert, sondern auch die Excision des Coecalpols durchgeführt.

Die Pathologie diagnostiziert im Meckel'schen Divertikel eine chronisch-unspezifische Entzündung. Die Appendix enthält eine gut haselnußgroße Geschwulst an der Basis, bestehend aus zahlreichen soliden Zellhaufen kleiner polygonaler, isomorpher Zellen mit rundem bis ovalem Zellkern. Es handelt sich um ein Karzinoid, das bereits sämtliche Wandschichten durchsetzt hat und an einigen Stellen die Außenfläche erreicht. Daneben bietet sich das Bild einer chronisch-unspezifischen Entzündung mit Narbenbildung.

Der Verlauf war komplikationslos, lediglich die Blutsenkung blieb über längere Zeit erhöht. Bei der Entlassung war der Patient vollkommen beschwerdefrei.

Aber schon nach 10 Wochen wurde er wieder stationär aufgenommen.

Seine jetzige Anamnese sah folgendermaßen aus: Plötzlich vor 3 - 4 Tagen diffuse kollikartige Leibschmerzen, Stuhlverhalten und Erbrechen.

Der Aufnahmebefund zeigte den Patient in mäßigem Allgemein-, aber ausreichendem Ernährungszustand. Es lag eine deutliche Abwehrspannung des Abdomens vor. Druckschmerz besonders im Epigastrium. Verminderte Peristaltik im Oberbauch, aber Hyperperistaltik im gesamten Unterbauch. Brettharter Bauch. Der Blutdruck beträgt 125/80, der Puls 96 pro Minute.

Laborbefund: Lediglich das Gesamteiweiß liegt mit 5,5 g% etwas niedrig. Sonstige Laborwerte alle im Normbereich.

Roentgenbefund: multiple Spiegelbildung im Dünndarmbereich

Diagnose: Adhaesions- oder Bridenileus nach Appendektomie

vor zwei Monaten.

Therapie: Operative Lösung der Briden und Verwachsungen, in die zwei Dünndarmschlingen eingeklemmt sind. Das Ileo-Caecum ist völlig frei und Metastasen des Karzinoids sind nirgendwo nachweisbar. Auch die Leber ist frei von Metastasen.

Verlauf: Der Patient erholt sich rasch und wird beschwerdefrei entlassen.

Eine Kontrolle wird 4 Monate nach der Appendektomie und 1 Monat nach der Relaparatomie wegen Bridenileus durchgeführt. Es findet sich eine leichte Erhöhung der Serumtransaminasewerte (SGOT 14,9mVal/l und SGPT 22,9mVal/l), die als Zeichen einer leichten Hepatitis gedeutet werden. Die 5-Hydroxyindolessigsäure ist mit 2,02 mg/24 Std. nicht erhöht. Dennoch ist eine beginnende Metastasierung aus internistischer Sicht nicht mit Sicherheit auszuschließen. Leider handelt es sich bei dem Patienten um einen Gastarbeiter, der in seine Heimat zurückgegangen ist, so daß weitere Kontrolluntersuchungen nicht möglich waren.

Patientin Ruza M. 15,5 Jahre alt, Jugoslawin, von Beruf Hausangestellte, befand sich vom 17.5. bis zum 25.5.1970 in stationärer Behandlung.

Ihre Familienanamnese und Eigenanamnese sind unauffällig.

Jetzige Anamnese: Am Aufnahmetag sind plötzlich starke Schmerzen im rechten Unterleib aufgetreten, die vorher noch nie da waren. Die Patientin hat gerade ihre Periodenblutung.

Aufnahmebefund: Die Patientin befindet sich in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Alle Organsysteme sind klinisch ohne Besonderheit. Lediglich bei tiefer Palpation gibt die Patientin einen Druckschmerz im McBurney-Bereich an. Leber und Milz sind nicht tastbar. Der Blutdruck beträgt 120/70, die Temperatur axillär 36,5 und rektal 37,2.

Laborbefund: Leukocyten 13.500 und die BSG 10/17.

Roentgenbefund: wurde nicht erhoben.

Diagnose: akute Appendicitis

Therapie: Appendektomie. Die Appendix ist hochakut entzündet, aufgetrieben und phlegmonös verändert. Sie wird in typischer Weise abgetragen.

Histologisch findet sich eine in allen Wandschichten mit Leukocyten durchsetzte Appendix mit Fibrinauflagerungen auf der Serosa. Im selben Bereich sitzt ein aus soliden Zellnestern bestehender Tumor. Mitosen fehlen, aber die Zellstränge haben die Wand infiltriert und finden sich auch außerhalb der Muscularis propria. Bei den Befunden handelt es sich um eine ulcerös-phlegmonöse Appendicitis und um ein Karzinoid.

Es schloß sich ein komplikationsloser Verlauf an.

Die Kontrolle erfolgt nach 8 Monaten. Der Patientin geht es gut, und sie klagt über keinerlei Beschwerden. Die Leber ist nicht tastbar vergrößert, klinisch und laborchemisch finden sich keinerlei Hinweise für ein Tumorrezidiv oder für eine Metastasenbildung.

Patient Macello M., 40 Jahre alt, Italiener, von Beruf Hotelier, befand sich vom 14.5. bis zum 23.5.1972 in stationärer Behandlung.

Die Familienanamnese ist unauffällig.

Eigene Anamnese: Als Kind infizierte Leistenlymphknotenentzündung; mit 20 Jahren Pleuritis, rechts; mit 35 Jahren erstmalig Magenbeschwerden, es wurde ein Ulcus ventriculi festgestellt. In den letzten Jahren immer wieder rezidivierende Beschwerden seitens des Magens.

Jetzige Anamnese: Seit einem Tag zunehmende Schmerzen im rechten Unterbauch. Der Patient hat zweimal erbrochen, der letzte Stuhlgang liegt 24 Stunden zurück.

Aufnahmebefund: Leicht reduzierter Allgemein-, aber guter Ernährungszustand. Deutlicher Druckschmerz und Abwehrspannung im rechten Unterbauch besonders über dem McBurney'schen Punkt. Deutlicher Loslaß-Schmerz. Temperatur axillar 37,0 und rektal 37,6. Rektal gibt der Patient Schmerzen im Becken rechts an. Leber und Milz sind nicht tastbar vergrößert, und auch alle anderen Organsysteme zeigen keinen pathologischen Befund. Der Blutdruck beträgt 110/70, der Puls 88 pro Minute.

Laborbefund: 14.000 Leukocyten, sonst keine Abweichung von der Norm.

Kein Roentgenbefund.

Diagnose: Akute Appendicitis

Therapie: Appendektomie, bei der sich ein stark verdickter und phlegmonös entzündeter Wurmfortsatz findet, der nach retrocaecal umgeschlagen ist. Intraoperative Diagnose: phlegmonöse Appendicitis mit Emphyembildung.

Histologie: Die teilweise kolbig aufgetriebene Appendix läßt mehrere Schleimhautdefekte erkennen mit einer Infiltration der gesamten Darmwand mit Granulocyten bis unter die Serosa. Teilweise ist das Lumen obliteriert. Hier finden sich epitheloide Geschwulstzapfen, die jedoch die Wand nicht infiltrieren. Es handelt sich um eine ulzerös-phlegmonöse Appendicitis und ein Karzinoid.

Der postoperative Verlauf war, abgesehen von einer Wundheilung per secundam komplikationslos.

Kontrolle: Die Nachuntersuchung etwa ein Jahr später zeigte einen Patienten in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Es fanden sich keinerlei Anhaltspunkte für eine Karzinoidmetastasierung oder ein Rezidiv des Tumors. Lediglich die Ulcusbeschwerden sind zwischenzeitlich rezidivierend aufgetreten.

b. Dünndarmkarzinoide

Patient Peter G., 70 Jahre alt, von Beruf Maschinenschlosser, jetzt aber Rentner, befand sich vom 30.1. bis zum 9.2.1971 in stationärer Behandlung.

Familien- und Eigenanamnese: keine Angaben

Jetzige Anamnese: Der Patient wurde in der Notaufnahme der II. Medizinischen Klinik der Universität Mainz aufgenommen. Eine exakte Anamnese konnte nicht erhoben werden, da der Patient nur schlecht ansprechbar und seine Sprache verwaschen war. Er bietet den Zustand eines Ileus. Nach konsiliarischer Untersuchung erfolgt die Überweisung in die Chirurgische Klinik. Weitere anamnestische Angaben wurden vom Hausarzt gemacht. Danach klagte der Patient schon 15 Monate vor der jetzigen Aufnahme über gastritisähnliche Beschwerden. Die BSG war schon damals mit 10/25 leicht beschleunigt. Zusätzlich wurde ein Herzmuskelschaden festgestellt. In der folgenden Zeit traten intervallweise immer wieder "Magenbeschwerden" auf, die besonders durch einen starken Meteorismus gekennzeichnet waren. Vor einem Monat anhaltend diffuse

Leibschmerzen, die in den jetzigen Zustand überleiten.

Aufnahmebefund: Der Allgemeinzustand ist reduziert, der Ernährungszustand adipös. Bei der Auskultation finden sich Ras-selgeräusche über der gesamten Lunge. Die Zunge des Patienten ist völlig trocken. Das Abdomen ist gebläht, bretthart und stark druckschmerzhaft. Auskultatorisch findet man eine starke Hyperperistaltik mit metallisch klingenden Plätschergeräuschen. Leber und Milz sind wegen der brettharten Abwehrspannung des Bauches palpatorisch nicht zu beurteilen. Die Nierenlager sind frei. Der Blutdruck beträgt 170/95, der Puls 128 und die Temperatur axillär 36,4, rektal 37,4. Das EKG ergibt einen Linkstyp ohne Anhalt für einen Infarkt.

Bei den Laborwerten zeigt sich eine Leukozytose von 21.400, eine stark beschleunigte BSG mit 90/118 und eine nur mäßig erhöhte SGOT mit 21 mVal/l. Die Werte des Säure-Basen-Haushalts sind weitgehend normal, lediglich der Sauerstoffpartialdruck liegt mit 52 mmHg zu niedrig.

Roentgen: Die Abdomenübersicht ergibt eine erhebliche Spiegelbildung im gesamten Dünndarmbereich.

Diagnose: Dickdarmileus, chronische Bronchitis mit deutlicher pulmonaler Insuffizienz.

Therapie: sofortige Laparatomie

Bei der Operation finden sich ein stark gefüllter Dickdarm und ein ebensolches Ileum. Im Bereich des Ileums wird ein derb induriertes Mesenterium mit tumorösen Strikturen des Darmes getastet. Metastasen finden sich keine. Das Ileum wird über etwa 0,5 m skelettiert und eine End-zu-End-Anastomose angelegt. Intraoperative Diagnose: Ileus durch Dünndarmsarkomatose.

Pathologisch-anatomisch zeigt das Dünndarmresektat in einem 20 cm langen Bezirk eine Verdickung der Darmwand durch boh-nengroße Knötchen mit Stenosierung des Lumens. Schleimhaut-ulzera finden sich nicht. Die multiplen Knötchen imponieren histologisch als Tumornester aus regelmäßig gestalteten Zellen mit hellem Zelleib und rundem Zellkern. Die Nester liegen hauptsächlich in der Submucosa, durchwachsen jedoch in Strängen die Muskularis bis unter die Serosa. Es handelt sich um multiple Nester eines Karzinoids. Die umgebende Schleimhaut ist geringgradig lymphocytär und plasmazellulär

infiltriert. Im Bereich des Mesenteriums findet sich kein Karzinoidgewebe.

Verlauf: Postoperativ erholt sich der Patient unter Intensivpflege nur schlecht. Die Atmung ist oberflächlich, der Puls tachykard. Am Abend des zweiten Tages ist das Abdomen gebläht, sehr druckempfindlich und es finden sich nur spärliche Darmgeräusche. Die Lungenfunktion ist weiterhin schlecht, deshalb wird der Patient auf die anaesthesiologische Wachstation verlegt (pCO₂ 37,5 mmHg, pO₂ 55 mmHg). Zehn Tage nach der Operation stirbt der Patient an pulmonalem und kardialen Versagen.

Kontrolle: Eine Sektion wurde verweigert, so daß nicht beurteilt werden kann, inwieweit durch das Karzinoid bedingte organische Veränderungen vorlagen.

c. Rektumkarzinoid

Patientin Irene K., 33 Jahre alt, von Beruf Stenokontoristin, befand sich vom 2.6. bis zum 9.6.1971 in stationärer Behandlung, nachdem sie am 13.5.1971 schon ambulant behandelt wurde.

In der Familienanamnese gibt die Patientin an, daß die Mutter an Lungentuberkulose und der Vater an einem Herzinfarkt verstorben ist.

Eigenanamnese: ohne Besonderheiten

Jetzige Anamnese: Seit drei Monaten klagt die Patientin über Stuhlunregelmäßigkeiten. Vor genau drei Monaten hat sie zum erstenmal Schleim im Stuhl beobachtet. Etwas später fand sich auch blutiger Stuhl. Seit dieser Zeit sei der Stuhl häufig breilig.

Die Patientin wurde daraufhin proktologisch untersucht. Digital fand sich keine Besonderheit. Rektoskopisch wurde jedoch ein Polyp in 11 cm Höhe an der ventralen Wand diagnostiziert mit Blutungsquelle an der Spitze. Die Abtragung wurde sofort durchgeführt.

Histologisch ergibt sich ein knapp linsengroßes Gewebsstück mit tangential getroffener Rektumschleimhaut. Die verbreiterte Submucosa ist von soliden Tumorzellnestern durchsetzt, in die ein faserreiches Stroma eingelagert ist. Es handelt sich

um das Bild eines Karzinoids.

Der Allgemeinbefund ergibt ansonsten keine Besonderheiten. Leber und Milz sind nicht tastbar vergrößert.

Die Laborwerte zeigen keine pathologischen Veränderungen.

Kontrolle: Die erste routinemäßige Kontrolle wurde stationär durchgeführt (nach vier Wochen). Die Patientin klagte weiterhin über Durchfälle und einen Gewichtsverlust von 5 kg.

Der Allgemeinzustand hat sich nicht verändert und ist ohne pathologischen Befund.

Sämtliche Laborwerte liegen im Bereich der Norm. Auch die 5-Hydroxyindolessigsäure wurde mit einem Wert unter 5 mg/24 Std. gemessen. Die erneut durchgeführte proktologische Untersuchung ergibt bei der Rektoskopie bis 25 cm normale Schleimhaut. Es sind keine Polypen mehr nachweisbar.

Die zweite Kontrolle wurde nach eineinhalb Jahren, die letzte nach zwei Jahren durchgeführt. Der allgemeine Untersuchungsbefund, Rektoskopie und Laborwerte waren normal. Es gibt somit keine Anzeichen für ein Tumorrezidiv oder eine Metastasenbildung.

d. Bronchuskarzinoid

Patientin Maria L., 46 Jahre alt, von Beruf Hausfrau, befand sich vom 22.5. bis zum 28. 6.1968 in stationärer Behandlung. Die Familienanamnese ist unauffällig.

Eigenanamnese: als Kind Masern und Keuchhusten, mit 26 Jahren Lues (behandelt in der Hautklinik der Universität Mainz). Die Patientin hat 5 gesunde Kinder.

Jetziges Anamnese: Die Patientin klagt über Schmerzen im gesamten Abdomen, die angeblich seit zwei Monaten andauern. Weiterhin gibt sie an, zweimal Blut im Stuhl beobachtet zu haben. Sie neige zur Obstipation. Daraufhin wurde die Patientin in einem auswärtigen Krankenhaus durchuntersucht und dabei als Zufallsbefund eine Verschattung in der rechten Lunge festgestellt.

Der Aufnahmebefund zeigte eine Patientin in gutem Allgemein- und gutem Ernährungszustand. Bei der klinischen Durchuntersuchung fanden sich extrapulmonal keine pathologischen Organbefunde. Das Abdomen war weich und ohne jede Resistenz, Leber

und Milz waren nicht tastbar vergrößert. Die Nierenlager sind frei. Der Blutdruck betrug 140/80, der Puls 74. Wegen der subjektiven abdominalen Beschwerden und der gefundenen Verschattung in der rechten Lunge wurde eine Durchuntersuchung zur Fahndung nach einem Primärherd eingeleitet. Gynäkologisch fanden sich keine Besonderheiten.

Roentgenbefunde: Der Kolon-Kontrast-Einlauf, die Cholecysto- und Cholangiographie, die Magen-Darm-Passage und das Urogramm sind unauffällig.

Die Thoraxübersicht zeigt in der a.p. und seitlichen Aufnahme einen mandarinengroßen, glatt begrenzten Tumor im Unterschoß rechts parakardial. Die übrige rechte Lunge weist eine normale Transparenz und Gefäßzeichnung auf, ebenso die linke Lunge. Das Herz ist normal konfiguriert. Die Tomographie ergibt, daß der Tumor wahrscheinlich an der an den Oberlappen grenzenden Seite des Unterlappens lokalisiert ist.

Laborbefunde: liegen alle im Bereich der Norm. Lediglich die Lungenfunktionsprüfung ergab eine Ruhhyperventilation bei geringgradigem Emphysem, aber keine Ventilationsstörung.

Diagnose: Ein Primärherd im Abdomenbereich konnte nicht gefunden werden. Der Thoraxbefund ergibt einen Tumor im rechten Lungenunterlappen.

Therapie: Lobektomie des rechten Unterlappens

An der dem Oberlappen zugewandten Seite des rechten Unterlappens sieht und tastet man einen gut hühnereigroßen, relativ harten Tumor. Mittel- und Oberlappen sind frei, ebenso die hilären Lymphknoten. Der Tumor wird in typischer Weise entfernt.

Pathologisch-anatomisch zeigt sich, daß der Tumor direkte topische Beziehungen zu einem mittelgroßen Bronchialast hat.

Histologisch wird der Tumor von einer Faserkapsel umgeben, die teilweise schon von Tumorzellen durchsetzt ist. Die Zellen sind transparent und polygonal kubisch sowie rechteckig gestaltet. Zwischen den Tumorzellen finden sich schmale Bindegewebssepten. Es handelt sich um ein solides, trabekulär angeordnetes Bronchialadenom vom Karzinoidtyp. Der Tumor weist Merkmale der Proliferation auf und wächst expansiv. Im umgebenden Lungengewebe zeigen sich Dystelektasen und eine

Verbreiterung der Alveolarsepten. Der mituntersuchte Lymphknoten ist frei von Geschwulstgewebe.

Verlauf: Die Patientin überstand den Eingriff sehr gut und erholte sich komplikationslos. Die Lungenkontrollaufnahmen zeigten eine volle Ausdehnung der rechten Restlunge ohne stärkere Ergußbildung und Anhaltspunkte für Infiltrationen.

Kontrolle: wurde nach 5 Jahren durchgeführt und ergab keinerlei Anzeichen einer eventuellen Metastasierung oder eines Rezidivs. Die Patientin war seit der Operation vollkommen beschwerdefrei.

2. Patienten mit einer Karzinoidgeschwulst mit Metastasen

Es handelt sich ausschließlich um Dünndarmkarzinoide.

Patientin Hertha P., 58,5 Jahre alt, ohne Beruf, befand sich vom 25.7. bis zum 14.8.1969 in stationärer Behandlung.

Die Familienanamnese ist unauffällig.

Eigenanamnese: Die Patientin hat erst mit 4 Jahren laufen gelernt, sie ist nicht zur Schule gegangen. Es besteht ein DOWN-Syndrom. Mit 48 Jahren Luxationsfraktur des linken Sprunggelenks.

Jetzige Anamnese: Die Patientin wird mit den Zeichen eines akuten Abdomens eingeliefert. Sie klagt über starke kollikartige Schmerzen und hat in den letzten 24 Stunden sechsmal erbrochen. Sie gibt an, daß Beschwerden von Seiten des Magen-darmkanals bereits seit ca. drei Wochen bestehen. Übelkeit, Völlegefühl und Leibschmerzen seien intervallweise aufgetreten.

Aufnahmebefund: Es handelt sich um eine debile, mongoloide Patientin in adipösem Ernährungszustand. Herz und Lunge sind auskultatorisch und perkutorisch o.B. Der Blutdruck beträgt 150/60, der Puls 124. Die Organe zeigen keine pathologischen Besonderheiten, mit Ausnahme des Abdomens: der Bauch ist hart gespannt und sehr druckempfindlich. Rektal ergibt sich ein vorgewölbter, druckschmerzhafter Douglas.

Laborwerte wurden vor der Operation keine bestimmt.

Roentgenbefund: In der Abdomenübersichtsaufnahme zeigte sich keine Spiegelbildung und keine freie Luft.

Praeoperative Diagnose: perforierte Appendicitis

Therapie: unverzügliche Laparatomie. Es findet sich in der Mitte des Ileums ein darmstenosierender Tumor mit oralwärts gelegener Perforation. Außerdem liegen bereits ausgedehnte Metastasen in der Umgebung und in der Leber vor.

Histologisch weist der Tumor die Strukturen eines Karzinoids mit oberflächlicher Ulzeration und Nekrose auf. Er hat sämtliche Darmwandschichten durchsetzt.

Daneben liegt das Bild einer eitrigen, fibrinösen Peritonitis vor.

Verlauf: Der postoperative Verlauf war ohne wesentliche Komplikationen. Die Laboruntersuchungen lagen im Normbereich. Lediglich das Gesamteiweiß war mit 4,9g% erniedrigt. Die 5-Hydroxyindolessigsäure lag unter 5 mg/24 Std. Die durchgeführte Thoraxdurchleuchtung ergab keine Anzeichen für Infiltrationen oder Rundherde.

Eine weitere Kontrolle entfällt, da die Patientin eine Woche nach der Entlassung verstorben ist. Eine Obduktion wurde nicht durchgeführt.

Patient Heinrich Z., 64 Jahre alt, Rentner, befand sich vom 19.6. bis zum 20.7.1973 in stationärer Behandlung.

Die Familienanamnese ist unauffällig.

Eigenanamnese: mit 22 Jahren Verbrennung des rechten Unterschenkels, mit 63 Jahren wird bei einer Leberblindpunktion eine Fettleber festgestellt. Seit dem 58. Lebensjahr besteht eine beidseitige Hüftgelenkarthrose.

Jetzige Anamnese: Der Patient klagt seit etwa sechs Jahren über Blähungen, die schon einmal vor zwei Jahren so quälend wurden, daß er sich in stationäre Behandlung begab. Aber es wurde damals keine Ursache für die Beschwerden gefunden. Es fand lediglich eine symptomatische Behandlung statt.

Vor einem Monat hat der Patient plötzlich Blut im Stuhl beobachtet. Die Blähungen hätten in der letzten Zeit in Intervallen von 3 - 4 Wochen zugenommen. Der Stuhlgang war wechselnd durchfällig und obstipiert. Das Gewicht blieb konstant.

Aufnahmebefund: Der Patient befindet sich in gutem Allgemein- und Ernährungszustand. Herz und Lunge bieten klinisch

keinen pathologischen Befund, genauso wie die übrigen Organsysteme, vom Abdomen abgesehen. Der Blutdruck liegt bei 130/80. Der Bauch ist weich, gut eindrückbar und nirgendwo findet sich eine Abwehrspannung. Aber im rechten Unterbauch, etwa im Bereich des McBurney'schen Punktes, tastet man eine gut abgrenzbare Resistenz, die als ein Tumor mit glatter Oberfläche gedeutet wurde.

Bei den Laborwerten fällt lediglich eine leicht erhöhte BSG von 21/46 auf. Alle anderen Werte lagen im Normbereich. Der Roentgenbefund bestätigt den Tastbefund. Es wird ein tennisballgroßer Tumor in dem Bereich der Ileocoecalclappe lokalisiert.

Diagnose: tennisballgroßer, gut verschieblicher Tumor im Bereich der Ileocoecalclappe.

Therapie: Laparatomie. Bei der Exploration der Bauchhöhle findet sich ein Konglomerattumor aus mehreren Dünndarmschlingen im Ileumbereich, der bereits stenosierend gewachsen ist und ausgedehnte Metastasen im Mesenterium gesetzt hat. Ebenso finden sich Peritonealmetastasen und solche im Douglas'schen Raum. Auch in der Leber tastet man linsen- bis markstückgroße Knoten. Ein zweiter Tumor wird im Coecum gefunden.

Es wird eine Ileocoecalresektion mit End-zu-End-Anastomose durchgeführt und der polypös gewachsene Coecaltumor entfernt. Intraoperativ wird der Ileumtumor als Karzinom gedeutet, der polypöse Caecaltumor ist nicht sicher zu beurteilen.

Pathologisch-anatomisch imponiert der Ileumtumor als mandarinengroßes, stenosierend gewachsenes Neoplasma, das histologisch alle Wandschichten infiltriert hat und das Bild eines Karzinoids bietet. Bei dem Caecaltumor handelt es sich um einen papillären Kolonschleimhautpolypen mit Entdifferenzierung der Epithelien, wobei eine sichere karzinomatöse Entartung an keiner Stelle zu erkennen ist.

Verlauf: Der Patient hat sich auch unter Intensivpflegebedingungen nach der Operation nicht wieder erholt. Es entwickelte sich eine schleichende, diffuse Peritonitis. Am 12. postoperativen Tag wurden roentgenologisch massive Spiegelbildungen im Abdomen festgestellt. Unter weiterer Intensivtherapie erholt sich der Patient nicht wieder, sein Zustand

verschlechtert sich weiter, und am 25. Tage nach der Operation stirbt der Patient unter dem Bild einer schweren Peritonitis im Herz-Kreislaufversagen. Die nach der Operation durchgeführte Bestimmung der 5-Hydroxyindolessigsäure lag unter 5 mg/24 Std.

Wegen des histologisch gesicherten Karzinoids wird eine Sektion durchgeführt:

Es findet sich eine ausgedehnte Peritonealcarcinose, wobei die Metastasen weißlich erscheinen.

Die Operationswunde zeigt sich als eine große epifasciale Abszesshöhle mit gangränöser Einschmelzung der umgebenden Weichteile. Die Anastomosenverhältnisse sind regelrecht. Das Peritoneum ist diffus, eitrig-fibrinös entzündet mit großem Douglas- und subphrenischem Abszess.

Weiterhin findet sich ein spodogener Milztumor und eine Metastasenleber. In der Lunge läuft eine schleimig-eitrige Tracheobronchitis und Bronchiolitis ab. Der Herzmuskel ist wandhypertrophisch verändert. Ansonsten finden sich am Herzen keine Veränderungen, abgesehen von einer massiven Koronarsklerose. Diese Arteriosklerose findet sich auch in allen anderen Körperkreislaufprovinzen. Zeichen des protrahierten Schocks bieten die Nieren und die Lunge.

Als Nebentbefund wird eine Struma nodosa cystica colloides diagnostiziert.

Patientin Maria Sch., 39,5 Jahre alt, von Beruf Hausfrau, befand sich vom 2.7. bis zum 30.7.1973 in stationärer Behandlung.

Familienanamnese: unauffällig

Eigenanamnese: mit 18 Jahren Appendektomie, mit 32 Jahren Thrombophlebitis am rechten Bein; 5 normale Geburten (letzte vor 5 Monaten).

Jetzige Anamnese: Die Patientin klagt über Schmerzen im Epigastrium, die seit der Geburt des letzten Kindes vor fünf Monaten nicht mehr vollständig zurückgegangen sind. Sie strahlen bis in den Rücken und nehmen besonders nach dem Essen zu. Weiterhin leide sie seit dieser Zeit unter chronischer Obstipation und habe sich seit der letzten Geburt noch nicht so

keinen pathologischen Befund, genauso wie die übrigen Organsysteme, vom Abdomen abgesehen. Der Blutdruck liegt bei 130/80. Der Bauch ist weich, gut eindrückbar und nirgendwo findet sich eine Abwehrspannung. Aber im rechten Unterbauch, etwa im Bereich des McBurney'schen Punktes, tastet man eine gut abgrenzbare Resistenz, die als ein Tumor mit glatter Oberfläche gedeutet wurde.

Bei den Laborwerten fällt lediglich eine leicht erhöhte BSG von 21/46 auf. Alle anderen Werte lagen im Normbereich. Der Roentgenbefund bestätigt den Tastbefund. Es wird ein tennisballgroßer Tumor in dem Bereich der Ileocoecalclappe lokalisiert.

Diagnose: tennisballgroßer, gut verschieblicher Tumor im Bereich der Ileocoecalclappe.

Therapie: Laparatomie. Bei der Exploration der Bauchhöhle findet sich ein Konglomerattumor aus mehreren Dünndarmschlingen im Ileumbereich, der bereits stenosierend gewachsen ist und ausgedehnte Metastasen im Mesenterium gesetzt hat. Ebenso finden sich Peritonealmetastasen und solche im Douglas'schen Raum. Auch in der Leber tastet man linsen- bis markstückgroße Knoten. Ein zweiter Tumor wird im Coecum gefunden.

Es wird eine Ileocoecalresektion mit End-zu-End-Anastomose durchgeführt und der polypös gewachsene Coecaltumor entfernt. Intraoperativ wird der Ileumtumor als Karzinom gedeutet, der polypöse Caecaltumor ist nicht sicher zu beurteilen.

Pathologisch-anatomisch imponiert der Ileumtumor als mandarinengroßes, stenosierend gewachsenes Neoplasma, das histologisch alle Wandschichten infiltriert hat und das Bild eines Karzinoids bietet. Bei dem Caecaltumor handelt es sich um einen papillären Kolonschleimhautpolypen mit Entdifferenzierung der Epithelien, wobei eine sichere karzinomatöse Entartung an keiner Stelle zu erkennen ist.

Verlauf: Der Patient hat sich auch unter Intensivpflegebedingungen nach der Operation nicht wieder erholt. Es entwickelte sich eine schleichende, diffuse Peritonitis. Am 12. postoperativen Tag wurden roentgenologisch massive Spiegelbildungen im Abdomen festgestellt. Unter weiterer Intensivtherapie erholt sich der Patient nicht wieder, sein Zustand

verschlechtert sich weiter, und am 25. Tage nach der Operation stirbt der Patient unter dem Bild einer schweren Peritonitis im Herz-Kreislaufversagen. Die nach der Operation durchgeführte Bestimmung der 5-Hydroxyindolessigsäure lag unter 5 mg/24 Std.

Wegen des histologisch gesicherten Karzinoids wird eine Sektion durchgeführt:

Es findet sich eine ausgedehnte Peritonealcarcinose, wobei die Metastasen weißlich erscheinen.

Die Operationswunde zeigt sich als eine große epifasciale Abszesshöhle mit gangränöser Einschmelzung der umgebenden Weichteile. Die Anastomosenverhältnisse sind regelrecht. Das Peritoneum ist diffus, eitrig-fibrinös entzündet mit großem Douglas- und subphrenischem Abszess.

Weiterhin findet sich ein spodogener Milztumor und eine Metastasenleber. In der Lunge läuft eine schleimig-eitrige Tracheobronchitis und Bronchiolitis ab. Der Herzmuskel ist wandhypertrophisch verändert. Ansonsten finden sich am Herzen keine Veränderungen, abgesehen von einer massiven Koronarsklerose. Diese Arteriosklerose findet sich auch in allen anderen Körperkreislaufprovinzen. Zeichen des protrahierten Schocks bieten die Nieren und die Lunge.

Als Nebenbefund wird eine Struma nodosa cystica colloides diagnostiziert.

Patientin Maria Sch., 39,5 Jahre alt, von Beruf Hausfrau, befand sich vom 2.7. bis zum 30.7.1973 in stationärer Behandlung.

Familienanamnese: unauffällig

Eigenanamnese: mit 18 Jahren Appendektomie, mit 32 Jahren Thrombophlebitis am rechten Bein; 5 normale Geburten (letzte vor 5 Monaten).

Jetzige Anamnese: Die Patientin klagt über Schmerzen im Epigastrium, die seit der Geburt des letzten Kindes vor fünf Monaten nicht mehr vollständig zurückgegangen sind. Sie strahlen bis in den Rücken und nehmen besonders nach dem Essen zu. Weiterhin leide sie seit dieser Zeit unter chronischer Obstipation und habe sich seit der letzten Geburt noch nicht so

recht wieder erholt.

Aufnahmebefund: Die Patientin stellt sich in ausreichendem Ernährungs-, aber reduziertem Allgemeinzustand vor. Haut und Schleimhäute sind blaß, die Zunge ist belegt. Im rechten Mittelbauch tastet man eine derbe etwa kindskopfgröße, höckrige Resistenz, die schlecht verschieblich ist. Das übrige Abdomen ist frei, keine Abwehrspannung. Leber und Milz sind nicht tastbar vergrößert. Auch alle anderen Organe sind klinisch o. B. Der Blutdruck beträgt 150/100, der Puls 86.

Bei einer Laparoskopie außerhalb wurde folgender Befund erhoben: Die Leberlappen sind nicht vergrößert, die Oberfläche ist glatt. Der Magen ist unauffällig. Im unteren, mittleren Bereich des Querkolons wölbt sich ein ca. walnußgroßer, höckriger Tumor vor. In der Umgebung findet sich kein tumorähnliches Gewebe.

Laborbefunde: BSG 43/77. Hgb. 11,4 g%. Erythrocyten 3,6 Millionen. Leukocyten 7.500. Alles andere im Normbereich.

Roentgenbefunde: Das i.v.-Pyelogramm ist unauffällig. Die fraktionierte Magendarmpassage ergibt eine unauffällige Darstellung des Magens und des Duodenums. Aber man erkennt eine hochgradige Stenose im Endteil des Jejunums mit geringfügiger praestenotischer Erweiterung. Polypös wachsender, das gesamte Darmlumen umfassender Füllungsdefekt (12 mal 8 cm). Weiterhin hochgradige Verengung im Bereich des terminalen Ileums.

Beim Kolonkontrasteinlauf erkennt man einen weichteildichten Schatten in Projektion auf den 3. und 4. Lendenwirbelkörper mit geringgradiger Pelottierung im Bereich des elongierten Sigmas; Pelottierung im Bereich der Ileo-Caecalklappe.

Diagnose: Tumor im Bereich des rechten Mittelbauches (Mesenterialtumor ??)

Therapie: Operation. Es findet sich ein kindskopfgroßer Tumor im Mesenterium des Jejunums. Das obere Jejunum ist in den Tumor mit einbezogen. Das terminale Ileum und das Kolon sind ebenfalls auf den Tumor fest aufgezo-gen. Die Geschwulst wird im Gesunden reseziert. Es finden sich einzelne Lymphknotenmetastasen im Bereich des gesamten Dünndarmmesenteriums. Postoperativ wird die Diagnose undifferenziertes Sarkom gestellt.

Histologisch wird im Schnellschnitt ein weitgehend entdif-

ferenziertes, anaplastisches Karzinom diagnostiziert, jedoch kann ein mesenchymaler Tumor nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Bei der späteren, genaueren histologischen Untersuchung diagnostiziert der Pathologe ein solides Karzinom, das wegen seiner Isomorphie sehr an ein Karzinoid denken läßt. Es ist also hier von seiten der Histologie nicht absolut sicher, ob es sich um ein echtes Karzinoid handelt.

Verlauf: Unter Intensivtherapie erholte sich die Patientin gut. Die Darmpassage kam bald wieder in Gang. Anfangs klagte die Patientin noch über Diarrhoen, nachher nahm der Stuhl jedoch feste Konsistenz an. In den letzten Tagen vor der Entlassung tastete man jedoch wiederum eine derbe Konsistenz im linken Unterbauch und rechten Mittelbauch. Sie muß als rasch nachgewachsenes Rezidiv gedeutet werden. Trotzdem wird die Patientin entlassen und eine zytostatische Nachbehandlung empfohlen.

Kontrolle: Die Patientin wurde nach der Entlassung zytostatisch mit Proresid-Kapseln weiterbehandelt. Leider zeichnete sich kein Erfolg der Therapie ab. Das schon bei der Entlassung getastete Tumorrezidiv wurde immer deutlicher durch die dünnen Bauchdecken als dickknotiger, derber Tumor tastbar. Ferner stellte sich eine Wunddehiszenz ein, die schließlich zu einem Bauchdeckenabszess führte, der eröffnet werden mußte. Eine Relaparatomie wurde nicht mehr durchgeführt, und drei Monate nach der Operation ist die Patientin an den Folgen des Tumors verstorben. Eine Autopsie fand nicht statt.

D. DISKUSSION DER EIGENEN KLINISCHEN ERGEBNISSE

In dem nun folgenden Kapitel werden die zwölf kasuistisch aufgeführten Fälle diskutiert, mit den bisherigen Erkenntnissen der Karzinoidforschung verglichen und gegebenenfalls ergänzende Ergebnisse dargelegt.

An den Anfang der Diskussion werden sämtliche Karzinoidfälle der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz von 1960 bis 1973 noch einmal tabellarisch mit den wichtigsten Daten zusammengestellt (siehe Tabelle 1 - 6 auf den folgenden Seiten) :

Die 12 Karzinoidfälle tabellarisch zusammengefaßt :

T a b e l l e 1

	I.	II.
Geschlecht	männlich	weiblich
Alter	12,5	22
Staatsangehörigkeit	deutsch	deutsch
Diagnose praeoperativ	Appendicitis subacuta	chronische Appendicitis
postoperativ	Appendicitis subacuta	chronische Appendicitis Ovarialcyste
histologisch	Karzinoid	Karzinoid Corpus luteum
Lokalisation	Appendixspitze	Appendixspitze
Infiltration	e	e
Roentgen	e	e
Labor	normal	normal
Symptome	Schmerzen McBurney ++ Lanz ++	Schmerzen Abwehrspannung leichter Druck- schmerz
Zeitdauer der Symptomatik	3 Tage	2 Wochen
Metastasen	e	e
Karzinoidsyndrom	e	e
Rezidiv	e	nicht kontrol- lierbar
Begleiterkrankung	e	e
Ausgang	geheilt	nicht kontrol- lierbar (wahrscheinlich geheilt)

Die 12 Karzinoidfälle tabellarisch zusammengefaßt :

T a b e l l e 2

	III.	IV.
Geschlecht	weiblich	männlich
Alter	12	33
Staatsangehörigkeit	deutsch	italienisch
Diagnose praeoperativ	akute Appendicitis	akute Appendicitis
postoperativ	akute Appendicitis	Tumor der Appendix
histologisch	chronische Appendicitis Karzinoid	chronische Appendicitis Karzinoid
Lokalisation	Appendixspitze	Appendixbasis
Infiltration	e	massiv
Roentgen	e	■
Labor	Leukos 11.000	Leukos 14.000
Symptome	Schmerzen McBurney ++ Loslaß ++	Schmerzen Erbrechen Fieber McBurney ++ Lanz ++
Zeitdauer der Symptomatik	1 Tag	8 Tage
Metastasen	e	e
Karzinoidsyndrom	■	e
Rezidiv	e	nicht kontrol- lierbar
Begleiterkrankung	e	chron.entzündete Meckel'sches Divertikel
Ausgang	geheilt	nicht kontrol- lierbar

Die 12 Karzinoidfälle tabellarisch zusammengefaßt :

T a b e l l e 3

	V.	VI.
Geschlecht	weiblich	männlich
Alter	15,5	40
Staatsangehörigkeit	jugoslawisch	italienisch
Diagnose praeoperativ	akute Appendicitis	akute Appendicitis
postoperativ	akute- phlegmonöse Appendicitis	phlegmonöse Appendicitis
histologisch	ulzerös-phlegmo- nöse Appendicitis Karzinoid	ulzerös-phlegmo- nöse Appendicitis Karzinoid
Lokalisation	Appendixspitze	Appendixspitze
Infiltration	deutlich	e
Roentgen	e	e
Labor	Leukos 13.500 BSG 10/17	Leukos 14.000
Symptome	Schmerzen leichter Druck- schmerz	Schmerzen Erbrechen McBurney ++ Abwehrspannung
Zeitdauer der Symptomatik	1 Tag	1 Tag
Metastasen	e	e
Karzinoidsyndrom	e	e
Rezidiv	e	e
Begleiterkrankung	e	Ulcus ventriculi
Ausgang	geheilt	geheilt

Die 12 Karzinoidfälle tabellarisch zusammengefaßt :

T a b e l l e 4

	VII.	VIII.
Geschlecht	männlich	weiblich
Alter	70	33
Staatsangehörigkeit	deutsch	deutsch
Diagnose praeoperativ	Ileus pulm. Insuff.	Rektumpolyp
postoperativ	Ileus durch Dünndarmsar- komatose	Rektumpolyp
histologisch	Dünndarmkarzinoid	Karzinoid
Lokalisation	Ileum	Rectum
Infiltration	massiv	■
Roentgen	Spiegelbildung	■
Labor	Leukos 21.000 BSG 90/118 pO2 52 mmHg	normal
Symptome	brettharte Bauch- deckenspannung Hyperperistaltik Druckschmerz vorher: Meteoris- mus "Magenbe- schwerden" Dauerspasmus	Schleim und Blut im Stuhl breiiger Stuhl
Zeitdauer der Symptomatik	15 Monate	3 Monate
Metastasen	■	■
Karzinoidsyndrom	e	e
Rezidiv	e	e
Begleiterkrankung	chron. Bron- chitis pulm. Insuf- fizienz	e
Ausgang	verstorben	geheilt

Die 12 Karzinoidfälle tabellarisch zusammengefaßt :

T a b e l l e 5

	IX.	X.
Geschlecht	weiblich	weiblich
Alter	46	58,5
Staatsangehörigkeit	deutsch	deutsch
Diagnose praeoperativ	Lungentumor im re.Unterlappen	akutes Abdomen Verdacht auf perf. Appendic.
postoperativ	Lungentumor im re.Unterlappen	Perf. Dünndarm- tumor und Peritonitis
histologisch	Karzinoid	Karzinoid
Lokalisation	re. Lungen- unterlappen	Ileum
Infiltration	e	massiv
Roentgen	mandaringr.Tu. re.Unterlappen	keine Spiegel unauffällig
Labor	normal	e
Symptome	Schmerzen im Abdomen Blut im Stuhl Obstipation	kollikartige Schmerzen Erbrechen akuter Bauch
Zeitdauer der Symptomatik	2 Monate	3 Wochen
Metastasen	e	Lymphknoten Leber
Karzinoidsyndrom	e	e
Rezidiv	e	e
Begleiterkrankung	e	e
Ausgang	geheilt	verstorben

Die 12 Karzinoidfälle tabellarisch zusammengefaßt :

T a b e l l e 6

	XI.	XII.
Geschlecht	männlich	weiblich
Alter	64	39,5
Staatsangehörigkeit	deutsch	deutsch
Diagnose praeoperativ	Tumor im Bereich der Ileo-caecal-klappe	Mesenterial-tumor
postoperativ	Carcinom d. Ileums	undifferenzier-tes Sarkom
histologisch	Karzinoid	Karzinoid ? solides Karzinom?
Lokalisation	Ileum	Jejunum
Infiltration	massiv	massiv
Roentgen	tennisballgr. Tumor im Ileo-caecalbereich	stenosierender Jejunaltumor
Labor	BSG 21/46	BSG 43/77 Hgb. 11,4 g% Erys. 3,6 Mill.
Symptome	Blähungen Blut im Stuhl Obstipation mit Diarrhoe abw. Tu. palpabel	reduzierter AZ. Schmerzen Obstipation Tu. palpabel
Zeitdauer der Symptomatik	6 Jahre	5 Monate
Metastasen	Lymphknoten Peritoneum Leber	Lymphknoten
Karzinoidsyndrom	e	e
Rezidiv	e	+++
Begleiterkrankung	Fettleber Polyp der Kolon- schleimhaut Struma nodosa	e
Ausgang	verstorben	verstorben

Schon in dem Kapitel, in dem die Fälle einzeln vorgestellt wurden, wurde besonderer Wert auf Alter, Geschlecht, Rasse und Lokalisation, sowie auf die Symptomatik und vor allem auch auf die Dauer dieser Symptome gelegt. Ferner wurde versucht, genau den Unterschied zwischen praeoperativer, intra-beziehungsweise postoperativer und endgültiger histologischer Diagnose darzulegen.

Bei der makro- und mikropathologischen Beurteilung ist besonders berücksichtigt worden: die Größe des Tumors, sein struktureller Aufbau, sein infiltratives Wachstum und die Tatsache, ob der Primärtumor bereits metastasiert war oder nicht.

Die Kontrolluntersuchungen wurden von mir selbst in der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz durchgeführt. Bei einigen Patienten konnte auf die in der Tumorsprechstunde routinemäßig durchgeführte Kontrolluntersuchung zurückgegriffen werden. Ferner wurde bei den verstorbenen Patienten versucht, ihre eigentliche Todesursache zu erfahren, teils durch Anfragen beim Hausarzt, teils aus den Sektionsberichten der Pathologie.

Der Fall, der histologisch nicht exakt gedeutet werden konnte und sowohl als solides Karzinom, als auch als Karzinoid angesprochen wurde, muß retrospektiv unter Berücksichtigung aller klinischer Daten wohl doch als solides Karzinom gedeutet werden. Gegen ein Dünndarmkarzinoid spricht einmal die verhältnismäßig kurze Zeitdauer der Symptome von nur fünf Monaten. In der Literatur wird fast immer eine Vorgeschichte von mehreren Jahren angegeben (siehe Seite 18). Zum anderen findet sich in der mir zugänglichen Literatur kein Karzinoidrezidiv, das innerhalb von drei Monaten so weit nachgewachsen war, daß es zum Tode führte.

Aus diesen Gründen wird im Folgenden nur die Problematik von elf Karzinoidpatienten erörtert und der 12. Fall der Kasuistik nicht mit in die Diskussion einbezogen. Auf der anderen Seite verdeutlicht aber gerade dieser Fall, wie schwierig es ist, ein Karzinoid im Einzelfall gegenüber einem Karzinom abzugrenzen. Die Diagnose Tumor wird in diesen Fällen gestellt, jedoch ist es meist unmöglich, die definitive Diagnose intra-

operativ zu präzisieren.

Im Einzelfall kann sogar die histopathologische Untersuchung äußerst schwierig sein und auch die letzte gesicherte Abklärung nicht bringen.

Um die absolute Häufigkeit der Karzinoide für die Chirurgische Universitätsklinik Mainz zu errechnen, wurde die Gesamtzahl der in der Chirurgie von 1960 bis August 1973 behandelten Fälle ermittelt. Es waren 62.200 Patienten (leider mußte die Patientenzahl für 1960 hochgerechnet werden, da sie nirgendwo eingesehen werden konnte).

In derselben Zeit sind elf histopathologisch gesicherte Karzinoidfälle aufgetreten.

Diese Zahlen ergeben eine Karzinoidhäufigkeit von 0,018 %.

Im Vergleich zu den Werten, die in der Literatur für chirurgische Kollektive angegeben werden (siehe Seite 12), liegt diese Zahl an der unteren Grenze der dort gefundenen Zahlen.

Ein echtes Karzinoidsyndrom wurde bei keinem der elf Fälle gefunden. In der Literatur wird hier eine Häufigkeit von 7 % aller Karzinoide angegeben (siehe Seite 13).

Betrachtet man die Lokalisation der Karzinoide, so finden sich sechs Appendixkarzinoide, drei Dünndarmkarzinoide, ein Rektum- und ein Bronchuskarzinoid.

Über die Hälfte der Fälle sind also Karzinoide der Appendix und knapp ein Drittel Dünndarmkarzinoide, wobei jedes Mal das Ileum betroffen war. Diese Werte der Häufigkeitsverteilung stimmen exakt mit den von KÄHLER + HEILMEIER (93) und SANDERS + AXTELL (165) in größeren chirurgischen Kollektiven gefundenen Daten überein (siehe Seite 14).

Das bedeutet, auch im Krankengut der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz befanden sich mit Abstand die meisten Karzinoide in der Appendix und im Ileum. Die anderen Organe machen dagegen einen sehr kleinen Anteil aus. Die Lokalisationen, die in großen chirurgischen Kollektiven mit Zahlen unter oder um 3 % angegeben werden, treten bei den hier vorkommenden elf Fällen nicht auf.

Die vorkommenden Altersstufen reichen vom jüngsten Fall mit

12 Jahren bis zum ältesten mit 70 Jahren. Wobei auch hier, genauso wie in der Literatur, ein deutlicher Unterschied im Durchschnittsalter auffällt, je nachdem wo die Geschwulst lokalisiert ist. Bei den sechs Appendixkarzinoiden läßt sich ein Durchschnittsalter von 22,5 Jahren errechnen. Betrachtet man die Durchschnittsalter getrennt für weibliche und männliche Patienten, so erhält man Werte von 16,5 Jahren für die Frauen und von 28,5 Jahren für die Männer. Bei der Frau wird also ein Appendixkarzinoid im Durchschnitt früher operiert als beim Mann.

Bei den Dünndarmkarzinoiden liegt das Durchschnittsalter bei 64 Jahren.

Das Alter der Patienten mit dem Rektumkarzinoid beträgt 33 Jahre, das derjenigen mit dem Karzinoid im Bronchus 46 Jahre.

Vergleicht man diese Zahlen wiederum mit den Werten, die in der Literatur genannt werden (siehe Seite 16), so fällt auf, daß die gefundenen Werte für das Dünndarm-, Rektum- und Bronchuskarzinoid exakt mit der Literatur übereinstimmen. Das Durchschnittsalter für die Appendixkarzinoide liegt bei der hiesigen Kasuistik niedriger als die Literaturangaben.

Betrachtet man die einzelnen Lokalisationen unter dem Gesichtspunkt der Geschlechtsverteilung, so läßt sich hier keine Bevorzugung bei einer bestimmten Karzinoidlokalisation feststellen. Lediglich auf die Gesamtzahl bezogen überwiegen die weiblichen Patienten mit sechs, gegenüber fünf männlichen Karzinoidfällen.

Auffallend ist die verhältnismäßig hohe Ausländerrate bei den Mainzer Karzinoidfällen. Es waren zwei Italiener und eine Jugoslawin betroffen. Umfangreiche und gezielte Untersuchungen, ob das Karzinoid bei bestimmten Rassen bevorzugt auftritt, liegen bis heute in der Literatur nicht vor. Deshalb muß es vorerst bei der einfachen Feststellung bleiben, daß in der hiesigen Kasuistik eine hohe Ausländerrate auffällt.

Beim Versuch, die elf Karzinoidfälle unter prognostischen Gesichtspunkten zusammenzufassen, findet sich eine Metastasie-

nung in zwei Fällen. Auffallend ist, und das stimmt wieder mit den Angaben der Literatur weitgehend überein (siehe Seite 32), daß lediglich die Dünndarmkarzinoide metastasiert sind. Die vorkommenden Metastasen liegen in der Leber (in zwei Fällen), im Peritoneum (bei einem Fall), im Douglas'schen Raum (bei einem Fall) und in dem regionären Lymphsystem (in zwei Fällen). In entfernteren Organen wurden keine Metastasen gefunden.

Bei der histologischen Beurteilung waren sechs Karzinoide bereits infiltrativ gewachsen, die restlichen fünf lagen noch lokalisiert in der Submucosa beziehungsweise beim Bronchuskarzinoid in einer derben Faserkapsel.

Bringt man diese Werte in Beziehung zur Lokalisation, so sind sämtliche Dünndarmkarzinoide und ein Drittel der Appendixkarzinoide bereits massiv invasiv gewachsen. Die anderen zwei Drittel der Appendixkarzinoide, sowie das Rektum- und Bronchuskarzinoid sind noch lokalisiert.

Für die Prognose läßt sich also aus dieser Kasuistik entnehmen, daß die Dünndarmkarzinoide am ehesten geneigt sind maligne zu entarten, während die Appendixkarzinoide zwar auch infiltrativ wachsen, aber wegen der meist schon frühen Entfernung so gut wie nie Metastasen setzen. Für das Rektum- und Bronchuskarzinoid können, da Einzelbeobachtungen vorliegen, keine allgemeingültigen Aussagen gemacht werden. Die Durchsicht der Literatur (siehe Seite 32) zeigt aber, daß diese in ihrer Dignität zwischen Dünndarm- und Appendixkarzinoiden liegen.

Bei allen hier vorgekommenen Karzinoidfällen wurde präoperativ bei keinem Patienten die Diagnose Karzinoid gestellt. Je nach Lokalisation der Geschwulst boten sich symptomatologisch verschiedene Bilder.

Die Appendixkarzinoide wiesen alle die klinischen Zeichen einer Appendicitis auf, was auch in der Literatur immer wieder angegeben wird (siehe Seite 20). Je einmal hieß die Diagnose subakute beziehungsweise chronische Appendicitis, die vier übrigen Fälle wurden alle unter der Diagnose akute Appendicitis operiert.

Auch intraoperativ stellte kein Operateur die Diagnose Karzinoid der Appendix. Lediglich in einem Fall wurde eine Verdickung der Appendix als echter Tumor erkannt. Ansonsten wurde eine operativ gefundene Verdickung der Appendix immer als Entzündungszeichen gedeutet.

Histologisch fand sich dann auch bei vier der sechs Fälle neben dem Karzinoid eine akute oder chronische Entzündung des Wurmfortsatzes. Damit wird bestätigt, was bereits in der Literatur angeführt wurde, daß ein Appendixkarzinoid fast immer von den Zeichen einer akuten oder chronischen Entzündung begleitet wird (siehe Seite 14 und 20) und dadurch glücklicherweise schon früh zu Symptomen führt, die zur Entfernung der Appendix Anlaß geben. Die Appendixkarzinoide werden also in der Regel so früh entdeckt und entfernt, daß sie sozusagen keine Gelegenheit haben, Metastasen zu setzen.

Die Dauer der Symptomatik, also die Zeit vom ersten Auftreten der Symptome bis zur Operation, war bei den Appendixkarzinoiden naturgemäß sehr kurz. Die längste Zeitdauer betrug 14 Tage, die kürzeste einen Tag.

Die drei Dünndarmkarzinoide boten ebenfalls eine einander sehr ähnliche, aber sehr unspezifische Symptomatik, so daß auch hier nie die Diagnose Karzinoid gestellt wurde. Immerhin gelang es aber doch, durch die aufgetretenen Spätsymptome und eine exakte Roentgendiagnostik, die Diagnose Tumor im Dünndarmbereich in einem der drei Fälle zu stellen.

Bei allen Patienten standen am Anfang diffuse Leibschmerzen mit Übelkeit und Völlegefühl, Blähungen, Diarrhoen und Obstipation. Also genau die Symptome, die auch in der Literatur schon angeführt wurden (siehe Seite 19). Sie hatten auch bei diesen drei Patienten einen intervallartigen Charakter.

Die drei Patienten wurden mit diesen verhältnismäßig unspezifischen Symptomen zunächst vom Hausarzt symptomatisch behandelt. Erst das Auftreten von Komplikationen, wie Ileus, "akutes Abdomen", Blut im Stuhl oder aber die Palpation des Tumors, brachten sie in chirurgisch, stationäre Behandlung.

Die Dauer der Symptomatik vom ersten Auftreten bis zur Operation ist hier bedeutend länger als bei den Appendixkarzinoiden. Sie reicht von zweieinhalb Wochen bis zu sechs Jahren und beträgt im Durchschnitt 29 Monate. Diese Tatsache ist wahrscheinlich damit zu begründen, daß die Anfangssymptome sehr unspezifisch sind und eher an gastroenteritische Beschwerden erinnern. Eine Symptomatik, die an einen Tumor denken läßt, der eine Operation erforderlich macht, tritt erst verhältnismäßig spät auf.

Das Rektumkarzinoid wurde rektoskopisch entdeckt und als Schleimhautpolyp angesehen, nachdem die Patientin Blut im Stuhl bemerkt hatte.

Eine recht seltsame Symptomatik bot das einzige Bronchuskarzinoid der Kasuistik. Es traten abdominelle Beschwerden auf, die auch im nachhinein nicht in Verbindung mit dem Karzinoid gebracht werden konnten, denn es wurden weder Metastasen entdeckt, noch konnte eine eventuelle Zweiterkrankung im Bauchraum gefunden werden. Immerhin führte diese abdominelle Symptomatik zur Durchuntersuchung, die dann roentgenologisch einen Lungentumor aufdeckte, dem eine typische Symptomatik von Seiten des Bronchialtraktes fehlte. Dieses Karzinoid muß also mehr oder weniger als Zufallsbefund gedeutet werden.

Schlußfolgerung :

Karzinoide sind nur sehr schwer exakt zu diagnostizieren, da die Symptome mehrdeutig und unspezifisch sind und häufig sogar völlig fehlen. Auch die Roentgenbefunde ergaben zwar in zwei Fällen eine Tumordiagnose, über die Art des Tumors konnte aber auch hier keine Aussage getroffen werden. Bei allen elf Fällen blieb es der histopathologischen Untersuchung vorbehalten, die exakte Diagnose zu erbringen. Diese Tatsache stimmt vollkommen mit den Ausführungen im Schrifttum über endokrin unwirksame Karzinoide überein.

An Komplikationen, die auch in der Literatur immer wieder beschrieben werden (siehe Seite 28), traten bei den Dünndarmkarzinoiden auf: der Darmverschluß mit der typischen Ileus-symptomatik, eine Perforation im Tumorbereich mit Peritonitis

und der Symptomatik des sogenannten "akuten Abdomens".

Bei den Appendixkarzinoiden kam es nur einmal zu einer Komplikation. Es hatte sich ein Empyem gebildet mit intraoperativer Perforation.

Eine akute Blutung wurde nicht beobachtet. Allerdings führte in zwei Fällen das Auftreten von Blut im Stuhl zur Tumordiagnose.

An Begleiterkrankungen traten auf: Ulcus ventriculi, eine Fettleber, ein Polyp der Kolonschleimhaut und eine Struma nodosa. Jedoch handelt es sich jeweils um Einzelbeobachtungen, und da diese Erkrankungen auch sonst nicht selten auftreten, kann aus dieser Kasuistik nicht geschlossen werden, daß es sich hier um typische Begleiterkrankungen der Karzinoidpatienten handelt. Allerdings finden sich in größeren Kasuistiken der Literatur (siehe Seite 29) ebenfalls peptische Ulzera, Lebererkrankungen und andere gut- und bösartige Tumoren in Begleitung von Karzinoiden, so daß die hier aufgetretenen Begleiterkrankungen vielleicht doch in einen gewissen Zusammenhang mit dem Karzinoid gebracht werden können.

Die Therapie bei allen Karzinoidfällen der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz war die Operation. Eine pharmakologische Behandlung bot sich nicht an, da es in keinem der Fälle zu einer endokrinen Aktivität des Tumors kam.

Fünf der sechs Appendixkarzinoide wurden in typischer Weise appendektomiert. Lediglich bei dem Fall, bei dem schon intraoperativ ein Tumor des Wurmfortsatzes diagnostiziert wurde, wurde eine Ileocoecalresektion vorgenommen. Relaparatomiert nach der festgestellten histologischen Diagnose wurde nicht.

Die Resultate beim Karzinoid der Appendix sind sehr gut. Fünf der operierten Fälle können nach den Kontrolluntersuchungen als geheilt gelten. Der längste Zeitraum zwischen Operation und letzter Nachuntersuchung betrug 13 Jahre, der kürzeste ein Jahr. Leider konnte der sechste Fall nicht kontrolliert werden. Hier läßt sich nur feststellen, daß er in der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz nicht noch einmal behandelt

wurde. Da es sich aber um ein weder invasiv gewachsenes, noch metastasiertes Karzinoid gehandelt hat, kann wohl auch für diesen Fall eine Heilung angenommen werden.

In diesem Krankengut wurde somit nach dem Verfahren der Wahl vorgegangen, das MOERTEL + Mitarbeiter (siehe Seite 30, (133)) vorgeschlagen haben, daß nämlich immer dann die einfache Appendektomie ausreicht, wenn nicht schon intraoperativ besonders große Tumoren oder aber Metastasen festgestellt werden, und daß eine Relaparatomie auch bei nachträglich mikroskopisch festgestelltem invasivem Wachstum nicht notwendig ist. Die gefundenen Ergebnisse scheinen diese Methode zu rechtfertigen.

Das Rektumkarzinoid wurde rektoskopisch entfernt und kann ebenfalls als geheilt angenommen werden, da eine mehrmalige Kontrolle (die letzte zwei Jahre nach der Operation) ohne pathologischen Befund ausfiel.

Ein ähnlich gutes Ergebnis erbrachte die Thorakotomie bei der 46-jährigen Patientin mit einem Bronchuskarzinoid. Auch hier traten nach der Lobektomie des rechten Unterlappens keine Beschwerden wieder auf. Die letzte Kontrolle fand fünf Jahre nach der Operation statt.

Die Dünndarmkarzinoide wurden alle im Gesunden entfernt und eine anschließende End-zu-End-Anastomose hergestellt. Allerdings lag die Heilungsrate hier wesentlich ungünstiger, was aber wohl nicht auf die chirurgische Technik, sondern auf den Allgemeinzustand der Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium und Metastasierung zurückzuführen war. Alle Patienten sind an ihren Komplikationen verstorben. Zwei an den Folgen der eitrig-fibrinösen Peritonitis und einer an der schon vor der Operation auffällig zu Tage getretenen pulmonalen Insuffizienz. Zusammenfassend kann man die gefundenen operativen Ergebnisse folgendermaßen deuten, und auch hier stimmen die gemachten Erfahrungen völlig mit dem in der Literatur Gesagten überein (siehe Seite 31 und 32): wird ein Karzinoid in einem Stadium operativ entfernt, in dem es noch keine Metastasen gesetzt hat und auch sonstige Komplikationen fehlen, so werden die Patienten geheilt. Sind aber bereits Komplikationen aufgetreten, zum Beispiel eine Perforation,

sinken die Überlebenschancen erheblich, bedingt durch das viel größere Operationsrisiko, das eben wegen dieser Komplikationen besteht. Leider ist es nicht möglich, aus dieser Kasuistik eine Aussage über die Überlebenszeit eines bereits metastasierten Karzinoids zu machen, da die Patienten mit Metastasen an den Komplikationen in der postoperativen Phase verstorben sind.

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

In dem ersten Teil der Arbeit wurden die wichtigsten Angaben der bisherigen Karzinoidforschung aus der Vielzahl der Veröffentlichungen zusammengefaßt. In einem kurzen geschichtlichen Rückblick wurden die Entdeckung der Geschwulst selbst, die schrittweise erworbenen Kenntnisse und schließlich die Pharmakologie und Biochemie des Serotonins berücksichtigt.

Der spezielle Teil befaßt sich mit der Häufigkeit, der Lokalisation, der Alters- und der Geschlechtsverteilung der Karzinoide. Auf Grund der Literaturangaben und der eigenen klinischen Untersuchungen muß man zu dem Ergebnis kommen, daß Karzinoide ohne endokrine Wirksamkeit praeoperativ in der Regel nicht zu diagnostizieren sind. Die definitive Diagnose bleibt in den meisten Fällen dem Histologen vorbehalten.

Im Rahmen des Karzinoidsyndroms sind die Symptome meist so eindeutig, daß eine sofortige Diagnose möglich ist. Besonders das gemeinsame Auftreten von Flush, gastrointestinalen Symptomen, asthmaähnlichen Atembeschwerden und im fortgeschrittenen Stadium Herzveränderungen in Form von Klappenfehlern müssen sofort auf die Spur eines Karzinoids führen. Hinzu tritt in den meisten Fällen eine erhöhte 5-Hydroxyindolelessigsäure-Ausscheidung im Harn.

In Bezug auf die Dignität der Karzinoidtumoren wird die Erkenntnis gewonnen, daß diese Geschwülste eine Mittelstellung zwischen gut- und bösartigen Tumoren einnehmen. Sie wachsen zwar sehr langsam, können aber plötzlich zu irgendeinem Zeitpunkt Metastasen setzen. Aber auch dann werden noch lange Überlebenszeiten beobachtet.

Die Behandlung der Karzinoide ist vornehmlich chirurgisch, beim Auftreten des Karzinoidsyndroms kann eine pharmakologische Behandlung einen günstigen Effekt haben.

In der folgenden Kasuistik werden ausschließlich Fälle der Chirurgischen Universitätsklinik Mainz aufgeführt, die dort von 1960 bis 1973 behandelt wurden.

Es traten sechs Appendixkarzinoide, drei Dünndarmkarzinoide,

ein Rektum- und ein Bronchuskarzinoid auf. Zu Metastasen kam es bei zwei Patienten.

Das Krankengut wird unter Berücksichtigung der genauen Symptomatologie, der Diagnostik und der Therapie erörtert.

Bei den durchgeführten Kontrolluntersuchungen können acht Patienten als sicher geheilt angenommen werden. Drei Patienten sind inzwischen verstorben.

In einer anschließenden Diskussion werden die Ergebnisse der Kasuistik erläutert und mit denen der Literatur verglichen. Das Karzinoid ist eine sehr seltene Geschwulst, über die aber trotzdem eine Vielzahl von Veröffentlichungen in der Literatur zu finden ist (ca. 1.500 Einzeldarstellungen). Die Ursache hierfür ist sicherlich in der endokrinen Wirksamkeit dieser Tumoren zu finden, die zu einem sehr interessanten, und noch keineswegs endgültig geklärtem Krankheitsbild führen kann.

F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- (1) ARIEL, I.M.: Argentaffin (carcinoid) tumors of the small intestine. Arch. Path. 27, 25 (1959).
- (2) BAIRD, R.J., W. ANDERSON and J.R. MILLS: Carcinoid tumor in the Meckel's diverticulum. Canad. J. Surg. 1, 368 (1958).
- (3) BALZER, H., K. GREEFF und E. WESTERMANN: Die broncho-konstriktorische Wirkung des Serotonins. Klin. Wschr. 34, 1204 (1956).
- (4) BARCLAY, G.P.T. and W.A.T. ROBB: A clinicopathologic study of carcinoid tumors. Surg. Gynec. Obstet. 126, 483 (1968).
- (5) BARNES, T.G.: Argentaffinoma (carcinoid) of the gall bladder; a case report. Surgery 32, 723 (1952).
- (6) BARTH, E. und E. MUNDT: Das metastasierende Dünndarmkarzinoid. Münch. med. Wschr. 103, 730 (1961).
- (7) BEGER, A.: Ein Fall von Krebs des Wurmfortsatzes. Berl. klin. Wschr. 19, 616 (1882).
- (8) BJÖRK, G., O. AXEN and A. THORSON: Unusual cyanosis in a boy with congenial pulmonary stenosis and tricuspid insufficiency. Amer. Heart. J. 44, 143 (1952).
- (9) BIRO, L., E. IVAN und N.L. SZECSENYI: A carcinoid syndromáról, klinikai eset képesen. Orv. Hetil. 102, 2472 (1961).
- (10) BLÜMEL, G. und N. HEITZ: Benigne Appendixkarzinoide und Karzinoidsyndrom. Wien. klin. Wschr. 75, 92 (1963).
- (11) BLUMBERG, A., U.C. DUBACH, W. KREIS und H.R. MÜLLER: Klinische und biochemische Untersuchungen beim Carcinoidsyndrom. Dtsch. med. Wschr. 87, 921 (1962).
- (12) BOCK, K.D., H. DENGLER, H.M. KUHN und K. MATTHES: Die Wirkung von 5-Hydroxytryptamin auf Blutdruck, Haut- und Muskeldurchblutung des Menschen. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 230, 257 (1957).

- (13) BORGES, F.J. and S.P. BESSMAN: Urinary excretion of 5-hydroxyindole acetic acid, a serotonin metabolite, in hypertensive renal-vascular disease. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 93, 513 (1956).
- (14) BREINING, H., E. SCHMID, K. BACHMANN, M. SANDLER und H. WÜST: Über eine seltene Kardiopathie beim Karzinoidsyndrom. Vergleichende klinisch-kardiologische und pathologisch-anatomische Untersuchungen. Med. Bild. Dienst (Roche) 3, 16 (1964).
- (15) BRETSCHGER, E.: Klinik und Prognose der Appendix- und Dünndarmkarzinome. Dtsch. Z. Chir. 249, 297 (1938).
- (16) BROWN, CH., H.: Discussion of paper presented by Drs. Sauer, Dearing, Flock, Waugh, Dockerty and Roth. Gastroenterology 34, 230 (1958).
- (17) BRUNE, G.G. and H.E. HIMWICH: Biphasic action of reserpine and isocarboxazid on behavior and serotonin metabolism. Science 133, 190 (1961).
- (18) BUCHBERGER, R. und W. DEMMER: Das Karzinoid des Wurmfortsatzes. Arch. klin. Chir. 296, 138 (1960).
- (19) BUDDECKE, E.: Grundriß der Biochemie. Walter de Gruyter & Co. Berlin 1970.
- (20) CAMP, W.H.: Carcinoid of the stomach. Radiology 65, 753 (1955).
- (21) CASSIDY, M.A.: Abdominal carcinomatosis with probable adrenal involvement. Proc. roy. Soc. Med. 24, 139 (1931).
- (22) ----- Post-mortem findings in a case shown on October 10, 1930, as one of abdominal carcinomatosis with probable adrenal involvement. Proc. roy. Soc. Med. 24, 920 (1931).
- (23) CASSIDY, M.A.: Abdominal carcinomatosis associated with vasomotor disturbances. Proc. roy. Soc. Med. 27, 220 (1934).
- (24) CHIARI, H.: Über das sogenannte Karzinoidsyndrom. Ciba Symb. 5, 192 (1958).

- (25) CIACCIO, C.: Sopra speciali cellule granulose della mucosa intestinale. Arch. ital. Anat. Embriol. 6, 482 (1907).
- (26) CLARA, M.: Über die Morphologie und Histochemie der basalgelkörnten Zellen. Acta neuroveg. (Wien) 16, 294 (1957).
- (27) COLLIER, H.O.J., J.A. HOLGATE, M. SCHACHTER and P.G. SHORLEY: The bronchoconstrictor action of bradykinin in the guinea pig. Brit. J. Pharmacol. 15, 290 (1960).
- (28) COPLAND, S.M.: Carcinoid disease. Dis. Colon Rect. 1, 471 (1958).
- (29) DANISCH, F.: Zur Histogenese der sogenannten Appendixkarzinoide. Beitr. path. Anat. 72, 687 (1924).
- (30) DEGWITZ, R., R. FROWEIN, E. KIRCHBERGER, C. KULENKAMPFF und U. MOHS: Über Normalwerte der stündlichen 5-HIES-Ausscheidung im Urin beim Menschen und die Messung störender Faktoren. Klin. Wschr. 40, 285 (1962).
- (31) DESCHNER, E.E.: Argentaffin cell incidence in the rectal mucosa of man, mouse and hamster. Nature (Lond.) 207, 873 (1965).
- (32) DETURMENY, G. et H. RUF: Epithélioma argentaffine de l'appendice chez une femme enceinte. Bull. Fed. Gynéc. Obstét. franc. 9, 377 (1957).
- (33) DIETRICH, H., H. HERWIG und M. HALM: Das Carcinoid des Darmtraktes an Hand eigener Fälle. Zbl. Chir. 95, 1293 (1970).
- (34) DIFFENBAUGH, W.G. and R.E. ANDERSON: Carcinoid (argentaffin) tumors of the gastrointestinal tract. Arch. Surg. 73, 21 (1956).
- (35) DOCKERTY, M.B. and F.S. ASHBURN: Carcinoid tumors (so-called) of the ileum. Arch. Surg. 47, 221 (1943).
- (36) ----- and C.H. SCHEIFLEY: Metastasizing carcinoid; report of an unusual case with episodic cyanosis. Amer. J. Clin. Path. 25, 770 (1955).

- (37) DOYLE, J.L. and A.O. SEVERANCE: Carcinoid tumors of the Meckel's diverticulum. *Cancer* (Philad.) 19, 1591 (1966).
- (38) DUBACH, U.C. and O.R. GSELL: Carcinoid syndrom: alleviation of diarrhoea and flushing with "deseril" and Ro 5-1025. *Brit. med. J.* 1962, I, 1390
- (39) EBER, O., F. LEMBECK und K. NEUHOLD: Zur Diagnostik von Karzinoiden: Die Hydroxyindolessigsäure-Bestimmung im Harn. *Wien. klin. Wschr.* 68, 631 (1956).
- (40) EKLÖF, O.: Carcinoid tumors of the stomach. A report of three cases with a review of literature. *Acta chir. Scand.* 121, 118 (1961).
- (41) ERÖS, G.: Eine neue Darstellungsmethode der sogenannten "gelben" argentaffinen Zellen des Magen-Darm-Traktes. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* 54, 385 (1932).
- (42) ERSPAMER, V.: *Z. Anat.* 109, 586 (1939).
- (43) ----- : Pharmakologische Studien über Enteramin. I. *Mitt. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* 196, 343 (1940).
- (44) ----- : Pharmakologische Studien über Enteramin. II. *Mitt. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* 196, 366 (1940).
- (45) ----- : Pharmakologische Studien über Enteramin. III. *Mitt. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* 196, 391 (1940).
- (46) ERSPAMER, V.: Physiologische Bedeutung des Enteramins. *Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak.* 218, 92 (1953).
- (47) ----- : Pharmacology of indolealkylamines. *Pharmacol. Rev.* 6, 425 (1954).
- (48) ----- and B. ASERO: Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature* (Lond.) 169, 800 (1952).
- (49) ----- and G. BORETTI: Identification and characterization by paper chromatography, of en-

teramine, octopamine, tyramine, histamine and allied substances in extracts of posterior salivary gland of octopoda and other tissue extracts of vertebrates and invertebrates. Arch. int. Pharmacodyn. 88, 296 (1951).

- (50) FEDERLIN, K., F. WOSEGIEN, H. DITSCHUNEIT und E. KIRCHBERGER: Verlaufsbeobachtungen bei Carcinoidkranken. 68. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. (1962).
- (51) FELDBERG, W. and A.N. SMITH: Release of histamine by tryptamine and 5-hydroxytryptamine. Brit. J. Pharmacol. 8, 406 (1953).
- (52) FEYRTER, F.: Zur Frage der Karzinoide. Verh. dtsh. Ges. Path. 26, 286 (1931).
- (53) ----- : Carcinoid und Carcinom. Ergebn. allg. Path. path. Anat. 29, 305 (1934).
- (54) ----- : Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Leipzig: J.A. Barth 1938.
- (55) ----- : Über die Typen des bronchialen Adenoms. Zbl. allg. Path. path. Anat. 101, 489 (1960).
- (56) FEYRTER, F.: Über das bronchiale und das pulmonale Carcinoid. Über die bronchiale und pulmonale Mikrokarzinoidose. Wien. klin. Wschr. 72, 386 (1960).
- (57) ----- : Über die zahlenmäßige Häufigkeit pathischer Organbefunde beim benignen enteralen Karzinoid. Med. Welt 1962, I, 912.
- (58) ----- und K. UNNA: Über den Nachweis eines blutdrucksteigernden Stoffes im Carcinoid. Virchows Arch. path. Anat. 298, 187 (1937).
- (59) FOREMAN, R.C.: Carcinoid tumors: a report of 38 cases. Ann. Surg. 136, 838 (1952).
- (60) FREUND, S.J.: Carcinoid tumors of the rectum; a statistical study. Amer. J. Surg. 93, 67 (1957).
- (61) FUNK, H.U., TH. HARDMEYER und CHR. HEDINGER: Zur Beurteilung der Dignität intestinaler Carcinoide. Z. Krebsforsch. 67, 278 (1965).

- (62) GABRILOVE, J.L.: Carcinoid in stomach tissue within an ovarian dermoid. Arch. Path. 31, 508 (1941).
- (63) GARDNER, B.: Studies of the carcinoid syndrome: its relationship to serotonin, bradykinin and histamine. Surgery 61, 846 (1967).
- (64) GONZALES, L.D.L. GRALLER, J. GIUSEFFI and A.M. KEIRLE: The carcinoid neoplasm and syndrome: review with extension by unusual cases. Amer. Surg. 25, 226 (1959).
- (65) GOSSET, A. et P. MASSON: Tumeurs endocrines de l'appendice. Presse méd. 25, 237 (1914).
- (66) GRAHAME-SMITH, D.G.: The carcinoid syndrome (Symposium). Amer. J. Cardiol. 21 376 (1968).
- (67) GRAMLICH, F. und E.O. WIETHOFF: Das Carcinoidsyndrom, unter Mitteilung eines metastasierenden Bronchialcarcinoids. Dtsch. med. Wschr. 85, 1750 (1960).
- (68) GREEN, D., R.J. JOYNT and M.W. VAN ALLEN: Neuromyopathy associated with a malignant carcinoid tumor. Arch. intern. Med. 114, 494 (1964).
- (69) GÜBITZ, W.: Ein Fall von malignem Karzinoid des Wurmfortsatzes. Virchows Arch. path. Anat. 242, 265 (1923).
- (70) HAMPERL, H.: Über gutartige Bronchialtumoren (Cylindrome und Carcinoide). Virchows Arch. path. Anat. 300, 46 (1937).
- (71) HARDMEYER, TH. und CHR. HEDINGER: Normale und pathologische Anatomie des argentaffinen Systems des menschlichen Magendarmtraktes. Schweiz. med. Wschr. 93, 743 (1963).
- (72) HARRIS, F.H.: A general consideration of carcinoids with presentation of illustrative cases. J. La. med. Soc. 111, 8 (1959).
- (73) HEDINGER, CHR.: Pathologische Anatomie des Carcinoid-syndroms. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 68, 182 (1962).

- (74) HEDINGER, CHR. und R. GLOOR: Metastasierende Dünndarmkarzinoide, Tricuspidalklappenveränderungen und Pulmonalstenose, ein neues Syndrom. Schweiz. med. Wschr. 84, 942 (1954).
- (75) HENDRIX, T.R., A. ATKINSON, J.A. CLIFTON and F.J. INGELFINGER: The effect of 5-hydroxytryptamine on intestinal motor function in man. Amer. J. Med. 23, 886 (1957).
- (76) HERXHEIMER, H.: Influence of 5-hydroxytryptamine on bronchial function. J. Physiol. (Lond.) 122, 49 (1953).
- (77) HINES, C.R. and J.L. SAVAGE: Carcinoid tumors of the stomach. Ann. intern. Med. 43, 859 (1955).
- (78) HOLLANDER, W., A.L. MICHELSON and R.W. WILKENS: Serotonin and antiserotonins; I. Their circulatory, respiratory and renal effects in man. Circulation 16, 246 (1957).
- (79) HOLTZ, P.: Über den gegenwärtigen Stand der Serotoninforschung. Dtsch. med. Wschr. 83, 681 (1958).
- (80) HUDSON, H.L. and A.R. MARGULIS: The roentgen findings of carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. Amer. J. Roentgenol. 91, 833 (1964).
- (81) HUEBSCHMANN, P.: Sur le carcinome primitif de l'appendice vermiculaire. Rev. méd. Suisse rom. 30, 317 (1910).
- (82) HÜSSELMANN, H. und K.-H. WENDT: Metastasierendes Bronchusadenom vom Karzinoidtyp mit atypischem Karzinoidsyndrom. Münch. med. Wschr. 103, 663 (1961).
- (83) HUGHES, J.F.: Argentaffine tumor of the jejunum with case report. Delaware med. J. 31, 135 (1959).
- (84) HUTCHISON, H.E., J.M. STARK and J.A. CHAPMAN: Platelet serotonin and normal haemostasis. J. clin. Path. 12, 265 (1959).
- (85) IMRE, I.: Ein Fall mit operativ geheiltem intraappendiculärem Carcinoid. Orv. Hetil. 103, 272 (1962).

- (86) ISLER, P. und CHR. HEDINGER: Metastasierendes Dünndarmkarzinoid mit schweren, vorwiegend das rechte Herz betreffenden Klappenfehlern und Pulmonalstenose - ein eigenartiger Symptomenkomplex? Schweiz. med. Wschr. 83, 4 (1953).
- (87) JAKOBSON, W.: The argentaaffine cells and pernicious anaemia. J. Path. Bact. 49, 1 (1939).
- (88) JAEGER, J.: Über das Bronchuskarzinoid. Z. Krebsforsch. 59, 626 (1954).
- (89) JOEL, W.: Karzinoid der Gallenblase. Zbl. allg. Path. path. Anat. 46, 1 (1929).
- (90) JÜNGST, G.: Zur Frühdiagnose und Operationsprognose beim Karzinoid. Münch. med. Wschr. 105, 2569 (1963).
- (91) KABAKOW, B., I.B. WEINSTEIN, G. ROSS and M. TRESSER: A clinical and metabolic study of metastatic carcinoid. Amer. J. Med. 26, 636 (1959).
- (92) KÄHLER, H.J.: Das Karzinoid. Klinik, Endokrinologie, pathologische Anatomie, Pathogenese, Therapie. In "Experimentelle Medizin, Pathologie und Klinik" hrsg. von R. Hegglin, F. Leuthardt, R. Schoen u.a., Band 19, Springer Verlag, Berlin 1967.
- (93) ----- und L. HEILMEYER: Klinik und Pathophysiologie des Karzinoids und Karzinoidsyndroms unter besonderer Berücksichtigung der Pharmakologie des 5-Hydroxytryptamins. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N. F. 16, 292 (1961).
- (94) KALANT, N., H.L. BROTMAN and M.H. WISEMAN: Malignant carcinoid syndrome; case report with metabolic studies. Canad. med. Ass. J. 79, 389 (1958).
- (95) KEVORKIAN, J.: Incidence of carcinoid tumors: review of necropsy and surgical specimens at the University of Michigan. Univ. Mich. med. Bull. 23, 276 (1957).
- (96) KILIAN, V.: Karzinoid des Duodenums. Zbl. Chir. 81, 559 (1956).

- (97) KLEINHANS, D.: Das Karzinoid des Kolon. Ärztl. Forsch. 19, 127 (1965).
- (98) KRAUSS, H.: Chirurgie der Karzinoide. Dtsch. med. J. 12, 309 (1961).
- (99) KRIKLER, D.M., H. LACKNER and R. SEALY: Malignant argentaffinoma and the carcinoid syndrome. S. Afr. med. J. 32, 514 (1958).
- (100) KÜMMERLE, F.: Erkrankungen des Dünndarms. Enke Verlag Stuttgart 1963.
- (101) KUGEL, E. und H. LÜDEKE: Gutartige Bronchuskarzinoide. Med. Klin. 51, 530 (1956).
- (102) KULTSCHITZKY, N.: Zur Frage über den Bau des Darmkanals. Arch. mikr. Anat. 49, 7 (1897).
- (103) LANGEMANN, H. und J. KÄGI: Oxytryptamin- und Oxyindoleessigsäurebestimmungen bei einem Fall von Carcinoidsyndrom, nebst einigen anderen Untersuchungen über Oxytryptamin. Klin. Wschr. 34, 237 (1956).
- (104) LANGHANS, T.H.: Über einen Drüsenpolyp im Ileum. Virchows Arch. path. Anat. 38, 559 (1867).
- (105) LARMI, T.K.I.: Gastrointestinal carcinoid tumors. Acta chir. Scand. 124, 434 (1962).
- (106) LATTES, R. and C. GROSSI: Carcinoid tumors of the stomach. Cancer (Philad.) 9, 698 (1956).
- (107) LECHNER, W. and A. CHAMBLIN jun.: Carcinoid tumors of the Meckel's diverticula. Amer. J. Surg. 103, 266 (1962).
- (108) LEMBECK, F.: 5-Hydroxytryptamine in a carcinoid tumor. Nature (Lond.) 172, 910 (1953).
- (109) ----- : Biochemie und Pharmakologie der Carzinoide. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 68, 194 (1962).
- (110) ----- : Der gegenwärtige Stand der Karzinoidforschung; pharmakologisches Referat. Krebsarzt 13, 196 (1958).
- (111) LEMMER, K.E.: Carcinoid tumors of the stomach. Surgery 12, 378 (1942).
- (112) LERNER, A.B. and J.S. MC'GUIRE: Effect of alpha- and betamelanocyte stimulating hormones on the skin

- colour of man. Nature (Lond.) 176, 798 (1961).
- (113) LERNER, A.B., J.D. CASE and Y. TAKAHASHI: Isolation of melatonin and 5-methoxy-indole-3-acetic acid from bovine pineal glands. J. biol. Chem. 235, 1992 (1960).
- (114) LOEBEL, A.S.: Gastrointestinal bleeding associated with carcinoid tumor of the duodenum. Gastroenterology 47, 421 (1964).
- (115) LOEW, D.: Spätmetastasierendes Dünndarmkarzinoid. Med. Klin. 62, 1017 (1967).
- (116) ----- : Trasyolol-Einfluß beim Karzinoidflush. Med. Klin. 64, 117 (1969).
- (117) LUBARSCH, O.: Über den primären Krebs des Ileum nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose. Virchows Arch. path. Anat. 11, 280 (1888).
- (118) MAC'DONALD, R.A.: A study of 356 carcinoids of the gastrointestinal tract; report of four new cases of the carcinoid syndrome. Amer. J. Med. 21, 867 (1956).
- (119) MAC'FARLANE, P.S., C.E. DALGLIESH, R.W. DUTTON, B. LENNOX, L.M. NYHUS and A.N. SMITH: Endocrine aspects of argentaffinoma, with special reference to the use of urinary 5-hydroxyindoleacetic acid estimations in diagnosis. Scot. med. J. 1, 148 (1956).
- (120) MC'GILL, D.B. and H.R. JONES jun.: Carcinoid syndrome with gastric hypersecretion and histaminuria. Arch. intern. Med. 117, 784 (1966).
- (121) MASSON, P.: La glande endocrine de l'intestine chez l'homme. C.R. Acad. Sci. (Paris) 158, 59 (1914).
- (122) ----- : Appendicite neurogène et carcinoïde. Ann. anat. path. 1, 3 (1924).
- (123) MAYER, R.: Die pathologische Anatomie der Gebärmutter. In Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie VII/I, S. 178 ff. Berlin-Springer 1930.

- (124) MC'KUSIK, V.A.: Carcinoid cardiovascular disease.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 98, 13 (1956).
- (125) MC'NEALY, R.G. and N.W. JONES: Secondary pellagra
caused by multiple argentaffine carcinoma of
the ileum and jejunum. Gastroenterology 6,
443 (1946).
- (126) MEISNER, H.: Das Karzinoid der Appendix. Münch. med.
Wschr. 9, 362 (1973).
- (127) MELMON, K.L., A. SJOERDSMA, J.A. OATES and L. LASTER:
Treatment of malabsorption and diarrhea of the
carcinoid syndrome with methysergide.
Gastroenterology 48, 18 (1965).
- (128) MENGEL, CH.E.: Clinical and biochemical effects of
cyclophosphamide in patients with malignant
carcinoid. Amer. J. Med. 38, 396 (1965).
- (129) MICHELSON, A.L., W. HOLLANDER and F.C. LOWELL: The
effect of 5-hydroxytryptamine (serotonin) on
the respiration of non-asthmatic and asthmatic
subjects. I. J. Lab. clin. Med. 51, 57 (1958).
- (130) MILLER, E.R. and W.W. HERRMANN: Argentaffin tumors of
the small bowel; Roentgen sign of malignant
change. Radiology 39, 214 (1942).
- (131) MILLMAN, S.: Tricuspidstenosis and pulmonary stenosis
complicating carcinoid of the intestine with
metastases to the liver. Amer. Heart. J. 25,
391 (1943).
- (132) MOERTEL, CH.G., W.G. SAUER, M.B. DOCKERTY and A.H.
BAGGENSTOSS: Life history of the carcinoid
tumor of the small intestine. Cancer (Philad.)
14, 901 (1961).
- (133) MOERTEL, CH.G.: Carcinoid tumors of the vermiform
appendix. Cancer (Philad.) 21, 270 (1968).
- (134) MOLANDER, J.: Carcinoidos: en översikt jämte redo-
görelse för två fall av metastaserende tunn-
tarmcarcinoid. Nord. Med. 55, 96 (1956).
- (135) NÄGELE, E.: Röntgenbefunde beim Carcinoid- und
Zollinger-Ellison Syndrom. Verh. dtsh. Ges.
inn. Med. 75, 675 (1969).

- (136) NESE, G.: Carcinoider. T. norske Laegeforen. 77, 947 (1957).
- (137) NUNES, W.P.: Caso invulgar de carcinoide do estomago, com sintomatologia clinica e radiologica de estenose do cardia. Rev. Ass. méd. bras. 4, 37 (1958).
- (138) OATES, J.A., and A. SJOERDSMA: An unique syndrome associated with secretion of 5-hydroxytryptophan by metastatic gastric carcinoids. Amer. J. Med. 32, 333 (1962).
- (139) -----, K. MELMON, A. SJOERDSMA, L. GILLESPIE and D.T. MASON: Release of a kinin peptide in the carcinoid syndrome. Lancet 1964 I, 514.
- (140) OBERNDORFER, S.: Über die "kleinen Dünndarmcarcinome". Verh. dtsh. path. Ges. 11, 113 (1907).
- (141) ----- : Karzinoide Tumoren des Dünndarms. Frankf. Z. Path. 1, 426 (1907).
- (142) ----- : Karzinoide. In Henke, F. und O. Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, III. Teil, S. 814. Berlin-Springer 1929.
- (143) OLSON, T.E. and S.J. GRAY: Serotonin and gastroenterology. Amer. J. Gastroent. 29, 280 (1958).
- (144) PAGE, I.H.: Serotonin (5-hydroxytryptamine). Physiol. Rev. 34, 563 (1954).
- (145) -----, A.C. CORCORAN, S. UDENFRIEND, A. SJOERDSMA and H. WEISSBACH: Argentaffinoma as endocrine tumor. Lancet 1955 I, 198.
- (146) PEARSON, C.M. and P.J. FITZGERALD: Carcinoid tumors - a re-emphasis of their malignant nature. Cancer (Philad.) 2, 1005 (1949).
- (147) PEART, W.S. and J.I.S. ROBERTSON: The effect of serotonin-antagonist (UML 491) in carcinoid disease. Lancet 1961 II, 1172.
- (148) PERNOW, B. and J. WALDENSTRÖM: Determination of 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxyindoleacetic acid and histamine in thirty-three cases of carcinoid tumor (argentaffinoma). Amer. J. Med. 23, 16 (1957).

- (149) PILZ, E.: Über das Karzinoid des Ductus choledochus. Zbl. Chir. 86, 1588 (1961).
- (150) POCHACZEWSKY, R. and R.S. SHERMAN: The roentgen appearance of gastric argentaffinoma. Radiology 72, 330 (1959).
- (151) PULVER, M. and L.A. SCHNEIDER: Carcinoid of the cecum with extensive metastases. Amer. J. Surg. 93, 486 (1957).
- (152) RABONI, F. e A. MAESTRI: Sul carcinoide o "Argentaffinoma" dello stomaco. G. Clin. med. 42, 1313 (1961).
- (153) RAIFORD, T.S.: Carcinoid tumors of the gastro-intestinal tract (so-called argentaffine tumors). Amer. J. Cancer 18, 803 (1933).
- (154) RAND, M. and G. REID: Source of serotonin in serum. Nature (Lond.) 168, 385 (1951).
- (155) RANSOM, W.B.: A case of primary carcinoma of the ileum. Lancet 1890 II, 1020.
- (156) RAPPORT, M.M.: Serum vasoconstrictor (serotonin). J. biol. Chem. 180, 961 (1949).
- (157) -----, A.A. GREEN and I.H. PAGE: Partial purification of the vasoconstrictor in beef serum. J. biol. Chem. 174, 735 (1948).
- (158) -----, -----, ----- : Crystalline serotonin. Science 108, 329 (1948).
- (159) REID, G. and M. RAND: Pharmacological action of synthetic 5-hydroxytryptamine (serotonin, thrombocytin). Nature (Lond.) 169, 801 (1952).
- (160) RITCHIE, A.C.: Carcinoid tumors. Amer. J. Med. Sci. 232, 311 (1956).
- (161) RODDIE, I.C., J.T. SHEPHERD and R.F. WHELAN: The action of 5-hydroxytryptamine in the blood vessels of the human hand and forearm. Brit. J. Pharmacol. 10, 445 (1955).
- (162) ROTHE, G. und W. KLÄRING: Gutartige Bronchusgeschwülste. (Übersichtsarbeit über die Bronchusadenome) (Carcinoide). Zbl. Chir. 80, 786 (1955).

- (163) SALMOIRAGHI, G.C., I.H. PAGE and J.W. MC'CUBBIN:
Cardiovascular and respiratory response to intravenous serotonin in rats. J. Pharmacol. exp. Ther. 118, 477 (1956).
- (164) SALZER, G.: Das enterale und bronchiale Karzinoid.
Med. Welt 1961 I, 1072.
- (165) SANDERS, R.J. and H.K. AXTELL: Carcinoids of the gastrointestinal tract. Surg. Gyn. Obstetr. 119, 369 (1964).
- (166) SANDLER, M. and P.J.D. SNOW: An atypical carcinoid tumor secreting 5-hydroxytryptophan. Lancet 1958 I, 137.
- (167) SCHLUNGBAUM, U.: Klinik und Therapie des Bronchuskarzinoids. Berl. Med. 7, 114 (1956).
- (168) SCHMID, E.: Diagnostik des Karzinoidsyndroms. Bibl. gastroent. (Basel) 5, 259 (1962).
- (169) -----, K. BACHMANN, CHR. MEYTHALER, H. SCHÖN und N. HENNING: Klinische und biochemische Untersuchungen beim Karzinoid. Münch. med. Wschr. 105, 893 (1963).
- (170) -----, S. WITTE, J. STERN und TH. SCHRICKER: Untersuchungen über den Serotoningehalt des Blutes bei hämatologischen Erkrankungen. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 65, 181 (1959).
- (171) SCHMIDT, J.E.: Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie einiger Zellarten der Schleimhaut des menschlichen Darmkanals. Arch. mikr. Anat. 66, 12 (1905).
- (172) SCHMIDT, M.B.: Über multiple kleine Dünndarmcarcinome. Münch. med. Wschr. 58, 2250 (1911).
- (173) SCHRAMM, H. und K. HERRMANN: Das Appendixkarzinoid. Arch. Geschwulstforsch. 31, 72 (1968).
- (174) SCHRUB, J. et Y. GEFFROY: Orientation thérapeutique des carcinoides digestifs. Sem. Hôp. Paris 34, 673 (1958).
- (175) SELBERG, W.: Über das Karzinoid des Darmes. Virchows Arch. path. Anat. 306, 467 (1940).

- (176) SELBERG, W.: Beitrag zur Klinik und Pharmakologie der Darmkarzinoide. Klin. Wschr. 20, 1271 (1941).
- (177) ----- : Über blutdruckwirksame Substanzen in gut- und bösartigen Geschwülsten. Verh. dtsch. path. Ges. 35, 132 (1952).
- (178) ----- : Diskussionsbeitrag auf der 20. Tagung der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Kassel, 14.-17.10. 1959.
- (179) SHAFER, J. C.: Diskussionsbeitrag zu Kierland und Mitarbeiter: The cutaneous manifestations of the functioning carcinoid. Arch. Derm. Syph. (Chic.) 77, 88 (1958).
- (180) SHIFFMAN, M.A. and G. JULER: Carcinoid of the biliary tract. Arch. Surg. 89, 1113 (1964).
- (181) SHORB, P.E. jr. and W.S. MC'CUNE: Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract. An analysis of 70 cases. Amer. J. Surg. 107, 329 (1964).
- (182) SIMON, H.B., J.R. MC'DONALD and O.S. CULP: Argentaffin tumor (carcinoid) occurring in a benign teratoma of the testicle. J. Urol. (Baltimore) 72, 892 (1954).
- (183) SJOERDSMA, A., H. WEISSBACH, L.L. TERRY and S. UDEN-FRIEND: Further observation on patients with malignant carcinoid. Amer. J. Med. 23, 5 (1957).
- (184) -----, -----, and S. UDENFRIEND: Simple test for diagnosis of metastatic carcinoid (argentaffinoma). J. Amer. med. Ass. 159, 397 (1955).
- (185) -----, -----, and -----: A clinical, physiologic and biochemical study of patients with malignant carcinoid (argentaffinoma). Amer. J. Med. 20, 520 (1956).
- (186) SMITH, A.N., R.M. PRESHAW and W. SIRCUS: Clinical features in patients with the carcinoid syndrome. Gastroenterology 48, 738 (1965).
- (187) -----, L.M. NYHUS, C.E. DALGLIESH, R.W. DUTTON, B. LENNOX and P.S. MACFARLANE: Further obser-

- vations on the endocrine aspects of argentaffinoma. Scot. med. J. 2, 24 (1957).
- (188) SNOW, F.J.D., J.E. LENNARD-JONES, G. CURZON and R.S. STACEY: Humoral effects of metastasizing carcinoid tumors. Lancet 1955 II, 1004.
- (189) SPAIN, D.M.: Association of gastrointestinal carcinoid tumor with cardiovascular abnormalities. Amer. J. Med. 19, 366 (1955).
- (190) SPEIRS, R.E. and E.R. WILLIAMS: Carcinoids of the small bowel. Amer. J. Surg. 110, 780 (1965).
- (191) SPIES, T.D. and R.E. STONE: Effect of serotonin on blood pressure and lack of effect of antimetab-lite. J. Amer. med. Ass. 150, 1599 (1952).
- (192) STEGER, C. und P. SETTE: Über die pathogenetische Bedeutung des 5-Hydroxytryptamins in der Entstehung der Klappenveränderung des rechten Herzens beim Karzinoidsyndrom. Helv. chir. Acta 31, 353 (1964).
- (193) STEWART, W.H., R.M. BARTLETT, H.M. BISHOP, D.A. CAMPBELL, N.A. GOLDSMITH, K. MAC'LEAN, E.A. MIDDLETON, M. MUSSELMAN, G. RANNICK and W. TAPPAN: Carcinoid tumors presenting with acute abdominal sign. Ann. Surg. 154, Suppl. 112 (1961).
- (194) STEWART, M.J., R.A. WILLIS and G.S.W. DE SARAM: Argentaffine carcinoma (carcinoid tumor) arising in ovarian teratomas; a report of two cases. J. Path. Bact. 49, 207 (1939).
- (195) SUPIK, W.J.: Carcinoid; report of three cases. Maryland med. J. 6, 402 (1957).
- (196) THEISINGER, W.: Appendixkarzinoid. Med. Klin. 63, 951 (1968).
- (197) THORSON, A.: Hemodynamic changes during flush in carcinoidosis; the carcinoid syndrome. Amer. Heart. J. 52, 444 (1956).
- (198) ----- : Studies on carcinoid disease. Acta med. scand. 161 (Suppl. 334) 1 (1958).
- (199) -----, G. BIÖRK, G. BIÖRKMAN and J. WALDENSTRÖM: Malignant carcinoid of the small intestine

with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction and an unusual type of cyanosis. *Amer. Heart. J.* 47, 795 (1954).

- (200) THORSON, A., A. HANSON, B. PERNOW, N. SÖDERSTRÖM, J. WALDENSTRÖM, S. WINBLAD and H.B. WULFF: Carcinoid tumor within an ovarian teratoma in a patient with the carcinoid syndrome (carcinoidosis); clinical picture and metabolic studies before and after total resection of tumor. *Acta med. scand.* 161, 495 (1958).
- (201) TUCKER, R.B.K. and R.E. YODAIKEN: A malignant bronchial adenoma presenting as a carcinoid syndrome. *S. Afr. med. J.* 37, 555 (1963).
- (202) TUMACDER, O.C.: Carcinoid tumors of the rectum. A review of 40 cases. *Arch. Surg.* 97, 261 (1968).
- (203) UDENFRIEND, S., E. TITUS and H. WEISSBACH: The identification of 5-hydroxy-3-indoleacetic acid in normal urine and a method for its assay. *J. biol. Chem.* 216, 499 (1955).
- (204) URELES, A.L., M. MURRAY and R. WOLF: Results of pharmacologic treatment in the malignant carcinoid syndrome. *New Engl. J. Med.* 267, 435 (1962).
- (205) VALDONI, P.: Carcinoid of the bronchus. *Thorax-chirurgie* 14, 323 (1966).
- (206) VERDESCA, A.S., C.D. WESTERMANN, R.S. CRAMPTON, W.C. BLACK, R.I. NEDELJKOVIC and J.G. HILTON: Direct adrenocortical stimulatory effect of serotonin. *Amer. J. Physiol.* 201, 1065 (1961).
- (207) WALDENSTRÖM, J.: Klinik des Karzinoidsyndroms. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 68, 211 (1962).
- (208) -----, B. PERNOW and H. SILVER: Case of metastasizing carcinoma (argentaffinoma?) of unknown origin showing peculiar red flushing and increased amounts of histamine 5-hydroxytryptamine in blood and urine. *Acta med. scand.* 156, 73 (1956).

- (209) WEDELL, J. und H.D. SCHULTE: Zur chirurgischen Problematik der Carcinomide des Gastrointestinaltrakts. Langenbeck's Arch. klin. Chir. 322, 121 (1969).
- (210) WEICHERT, R.P.: Carcinoid-islet-cell tumors of the duodenum. Ann. Surg. 165, 660 (1967).
- (211) WEISE, H.J. und G. WIEGANDT: Über eine Sonderform des metastasierenden Karzinoids in Kombination mit exzessiver Glyzinurie. Med. Klin. 58, 1461 (1963).
- (212) WENGEN, H.C.A.: Beitrag zur Kenntnis der Appendixkarzinomide. Klin. Wschr. 20, 316 (1941).
- (213) WENGER, R.: Die Herzveränderungen beim Karzinoidsyndrom. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 68, 228 (1962).
- (214) WENGER, R., H. MÜSSLACHER und H. DITTRICH: Ein Fall von Endokardfibrosierung bei Karzinoidsyndrom. Z. Kreisl.-Forsch. 54, 123 (1965).
- (215) WERLE, E., I. TRAUTSCHOLD und H. SCHIEVELSTEIN: Carcinoid und Kallikein-Kinin-System. Klin. Wschr. 44, 656 (1966).
- (216) ZAKHARIA, A.T.: Rectal carcinoid. A review of literature and three new cases. Arch. Surg. 98, 8 (1969).
- (217) ZBINDEN, G. und A. PLETSCHER: Experimentelle Untersuchungen über 5-Hydroxytryptamin und enterochromaffine Zellen bei chronischer Reizung des Magen-Darm-Traktes durch Äthylalkohol. Schweiz. Z. Path. 21, 1137 (1958).
- (218) ZIEGAN, J.: Karzinoid der Zunge. Zbl. allg. Path. path. Anat. 103, 115 (1962).
- (219) ZYLKA, W. und W. KÖHLER: Anwendung verschiedener Methoden zum quantitativen Nachweis von 5-Hydroxytryptamin und 5-Hydroxyindolessigsäure bei einem Fall von metastasierendem Dünndarm-Karzinoid. Klin. Wschr. 35, 622 (1957).

LEBENS LAUF

Am 22. August 1950 wurde ich, Karl-Wilhelm Brüning, als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Karl-Wilhelm Brüning und seiner Ehefrau Margret, geborene Kohlhaage, beide evangelischer Konfession, in Gummersbach geboren.

Mit sechs Jahren kam ich auf die Gemeinschaftsschule Strombach, mit zehn Jahren trat ich in die Sexta des Jungengymnasiums in Gummersbach ein. Ich bin regelmäßig versetzt worden und habe am 9. Juni 1969 mein Reifezeugnis erlangt.

Mit der Bewerbung zum Studium habe ich mit dem Krankenpflege-dienst im Städtischen Krankenhaus Gummersbach begonnen.

Leider bekam ich, bedingt durch den Numerus clausus, zum Wintersemester 1969/70 keine Zulassung zum Medizinstudium an der Johannes Gutenberg Universität Mainz.

Daraufhin habe ich mich in Physik immatrikuliert und hatte das große Glück, daß mir dieses Semester nachher, als ich im Sommersemester 1970 zum Medizinstudium zugelassen wurde, angerechnet worden ist.

So konnte ich ohne Verzögerung am 29. September 1970 meine naturwissenschaftliche Vorprüfung an der Universität Mainz ablegen.

Nach weiteren drei Semestern in Mainz habe ich mich zur ärztlichen Vorprüfung angemeldet und diese am 30. März 1972 erfolgreich abgeschlossen.

Auch mein klinisches Studium habe ich in Mainz begonnen, und ich befinde mich jetzt im vierten klinischen Semester.

Nach Ablauf des sechsten klinischen Semesters hoffe ich, mein Staatsexamen an der Mainzer Medizinischen Fakultät ablegen zu können.

Mit meiner Inauguraldissertation habe ich bereits im zweiten klinischen Semester begonnen, um möglichst direkt nach dem Staatsexamen das Promotionsverfahren abzuschließen.

Nach meiner Medizinalassistentenzeit möchte ich zunächst weiterhin in einer größeren Klinik arbeiten, um Erfahrungen zu sammeln und eventuell eine Facharztausbildung zu erlangen.

Später habe ich vor, die Landarztpraxis meines Vaters zu übernehmen.

Mainz, im Januar 1974

Karl-Wilhelm Brüning

527 Gummersbach 1
Weststraße 68

